



Дидковский Николай Антонович
доктор мед. наук, зав. лабораторией
клинической иммунологии ФГБУН «НИИ
физико-химической медицины» ФМБА
России, профессор кафедры клинической
иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
Минздрава России, заслуженный врач РФ

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках насыщенный интересной и полезной информацией очередной номер журнала «Пульмонология», посвященный в основном различным аспектам хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА). В ряде статей обсуждаются актуальные на сегодняшний день вопросы эффективности вакцинопрофилактики вирусного гриппа и его осложнений.

В передовой статье *Ж.А.Мироновой и соавт.* «Геномные технологии в пульмонологии: роль микроРНК в развитии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких» приводятся современные данные о механизмах эпигенетической регуляции и методах ее исследования применительно к пульмонологии. Подробно описывается роль микроРНК в патогенезе распространенных заболеваний легких (бронхиальная астма, рак легкого, ХОБЛ), рассматриваются возможности лекарственного воздействия на систему микроРНК и влияния на клинически неблагоприятные аспекты эпигенетической регуляции с помощью модификации факторов внешней среды.

Несмотря на известность существования нескольких метаболических фенотипов при ХОБЛ, возможность модификации нутритивного статуса пациентов для улучшения исходов заболевания до сих пор недооценена. В клинических рекомендациях Рабочей группы ERS «Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической обструктивной болезни легких» приводятся результаты исследований, в которых продемонстрировано выраженное неблагоприятное влияние не только избыточного, но и недостаточного питания на вероятность летального исхода при ХОБЛ. Приводятся рекомендации по коррекции нутритивного статуса и физической активности больных для улучшения прогноза, а также примерные направления дальнейших исследований по данному направлению пульмонологии.

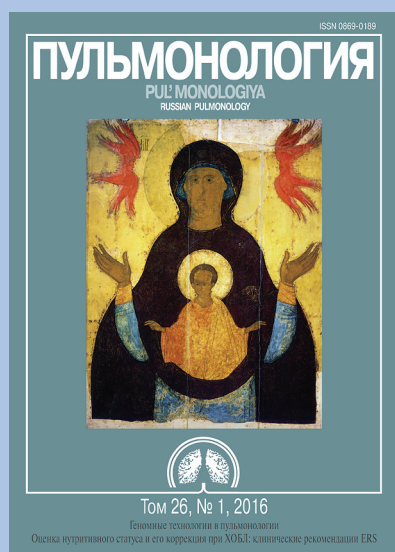
В обзоре *В.Н.Минеева и соавт.* «Грелиновая сигнализация при бронхиальной астме» приводятся новые данные о механизмах неблагоприятного действия ожирения на риск развития и тяжесть течения бронхиальной астмы. В качестве возможного связующего звена между этими заболеваниями рассматривается один из ключевых адипокинов, регулирующий энергетический обмен и обладающий иммуностропным действием, — грелин. Это пептидный гормон, физиологический антагонист лептина, регулирующий энергетический метаболизм и обладающий противовоспалительными свойствами. Воздействие грелина направлено на подавление апоптоза, синтеза иммуноглобулина Е, интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α и т. п., замедление инволюции тимуса. Приводятся фундаментальные и клинические данные, указывающие на роль грелина в патогенезе атопии и БА у детей и взрослых.

В работе *Н.А.Кароли и соавт.* «Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких» представлены данные о частоте и клинических особенностях сердечной недостаточности при ХОБЛ. Выявлены факторы риска, влияющие на частоту развития хронической сердечной недостаточности при ХОБЛ.

В обзоре *С.Ю.Чикиной* «Применение комбинации вилантерол / умеклидиния бромид в качестве базисной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» представлены результаты клинических исследований, в которых показано, что применение указанной комбинации препаратов наиболее эффективно у больных ХОБЛ по сравнению не только с монотерапией каждым из компонентов, но и со стандартными методами лечения.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Богоматерь Знамение.

Конец XV в.

**Государственная Третьяковская
галерея**

**Министерство здравоохранения
Российской Федерации**

**Российское респираторное
общество**

Редакционная коллегия

Чучалин А.Г. — главный редактор
Дидковский Н.А. — зам. главного редактора
Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь

Члены редакционной коллегии

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Васильева И.А.,
Васильева О.С., Величковский Б.Т.,
Геппе Н.А., Гушин И.С., Дворецкий Л.И.,
Зайцева О.В., Илькович М.М., Козлов Р.С.,
Кокосов А.Н., Котляров П.М.,
Овчаренко С.И., Синопальников А.И.,
Соодаева С.К., Стручков П.В.,
Тарабрин Е.А., Федосеев Г.Б.,
Чернеховская Н.Е., Черняев А.Л.,
Шмелев Е.И.

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),
Визель А.А. (Казань),
Кириллов М.М. (Саратов),
Лещенко И.В. (Екатеринбург),
Луценко М.Т. (Благовещенск),
Масуев К.А. (Махачкала),
Перельман Ю.М. (Благовещенск),
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
Суханова Г.И. (Владивосток),
Трубников Г.В. (Барнаул),
Шойхет Я.Н. (Барнаул),
Dierkesmann R. (Германия),
Massard G. (Франция),
Voisin C. (Франция)

Содержание

Передовая статья

- Миронова Ж.А., Дьяченко Н.А., Улитина А.С., Трофимов В.И., Пчелина С.Н.,
Дубина М.В.
Геномные технологии в пульмонологии: роль микроРНК в развитии
бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких5

Клинические рекомендации

- Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической
обструктивной болезни легких13

Оригинальные исследования

- Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г.
Клинико-эпидемиологические особенности пневмонии у мужчин молодого
возраста в организованных коллективах29
- Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П.
Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных
хронической обструктивной болезнью легких38
- Жила И.Е., Богданова Е.О., Жила О.В., Шапорова Н.Л., Дудина О.В., Батагов С.Я.
Особенности течения остеопороза у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких46
- Постникова Л.Б., Доровской И.А., Костров В.А., Манюкова Э.Т., Долбин И.В.,
Курышева М.А.
Эпидемиологическая характеристика табакокурения и сравнительная
оценка состояния респираторной системы у молодых мужчин52
- Мокина Н.А., Антонов Н.С., Сахарова Г.М.
Современные аспекты оценки статуса респираторного здоровья
у курящих молодых людей с применением акустического анализа59

Обзоры

- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А., Игнатова Г.Л.,
Княжеская Н.П., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Трофимов В.И., Шмелев Е.И.
Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких:
возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных
глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов65
- Белевский А.С.
Клинико-экономическая эффективность терапии хронической
обструктивной болезни легких73
- Чикина С.Ю.
Применение комбинации вилантерол / умеклидиния бромид в качестве
базисной терапии у пациентов с хронической обструктивной
болезнью легких79
- Шмальц А.А., Горбачевский С.В.
Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии:
сходства и различия85
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Лебедева А.А.
Грелиновая сигнализация при бронхиальной астме92
- Пахомов Д.В., Костинов М.П., Хромова Е.А., Семенова С.С.
Вакцинация против вирусного гриппа беременных: неизученные вопросы ... 98

Хроника. Информация

- Итоги Научно-практической конференции
«Грипп и тяжелая пневмония-2016»104

Заметки из практики

- Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Шолин И.Ю., Эзугбая Б.С., Порханов В.А.
Случай ранней реабилитации пациентки с тяжелой формой
пандемического гриппа А / H1N1, осложненного пневмонией
и острым респираторным дистресс-синдромом108
- Ахмедов В.А., Гаус О.В., Петров Д.В.
Редкое клиническое наблюдение аденокарциномы толстой кишки
с метастазами в легкие у пациентки средних лет113

Ретроспектива

- Доктор Е.С. Боткин
Больные в больнице116

Юбилей

- Георгий Викторович Трубников. К 85-летию со дня рождения121
- Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология»
в 2015 году124

Contents

Editorial

- Mironova Zh.A., D'yachenko N.A., Ulitina A.S., Trofimov V.I., Pchelina S.N., Dubina M.V.**
Genome technologies in pulmonology: a role of microRNA in asthma and COPD development5

Clinical guidelines

- Evaluation of nutritional status and nutritional therapy in chronic obstructive pulmonary disease13

Original studies

- Raycheva M.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G.**
Clinical and epidemiological features of pneumonia in young men in a closed community29
- Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P.**
Different origins of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease38
- Zhila I.E., Bogdanova E.O., Zhila O.V., Shaporova N.L., Dudina O.V., Batagov S.Ya.**
Osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease46
- Postnikova L.B., Dorovskoy I.A., Kostrov V.A., Manyukova E.T., Dolbin I.V., Kuryshva M.A.**
Epidemiology of tobacco smoking and assessment of respiratory status of young men52
- Mokina N.A., Antonov N.S., Sakharova G.M.**
Assessment of the respiratory health in young smokers using an acoustic analysis59

Review

- Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vize' A.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Trofimov V.I., Shmelev E.I.**
Perspectives of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease: opportunities of dual bronchodilation and a role of inhaled steroids. Expert Council Consensus65
- Belevskiy A.S.**
Clinical efficacy and cost-effectiveness of therapy for chronic obstructive pulmonary disease73
- Chikina S.Yu.**
Vilanterol / umeclidinium bromide combination as a basic therapy for chronic obstructive pulmonary disease79
- Shmalts A.A., Gorbachevskiy S.V.**
Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference85
- Mineev V.N., Lalaeva T.M., Lebedeva A.A.**
Ghrelin signaling pathway in bronchial asthma92
- Pakhomov D.V., Kostinov M.P., Khromova E.A., Semenova S.S.**
Influenza vaccination in pregnancy: unresolved issues98

Current events. Information

- "Influenza and severe pneumonia-2016"
Science Conference results104

Practical notes

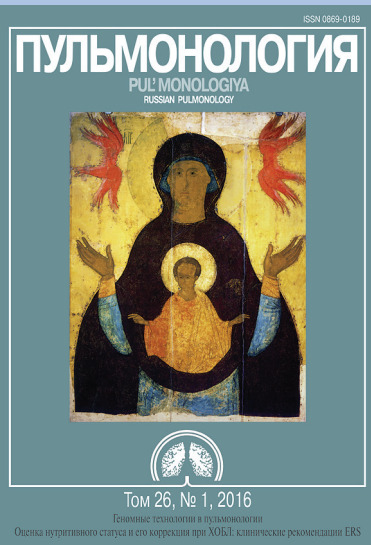
- Bolotova E.V., Shul'zhenko L.V., Sholin I.Yu., Ezugbaya B.S., Porkhanov V.A.**
A case of early rehabilitation of a patient with severe pandemic influenza A / H1N1 complicated by pneumonia and acute respiratory distress syndrome108
- Akhmedov V.A., Gaus O.V., Petrov D.V.**
A rare case of colonic adenocarcinoma with metastasis to the lung in a middle-aged female patient113

Retrospective review

- Dr. E.S.Botkin**
Patients in a hospital116

Anniversaries

- Georgiy V. Trubnikov. To the 85th birthday121
- Author index of articles published in the "Pulmonology" journal in 2015124



**Our Lady of the Sign.
The late 15th century
The State Tretyakov Gallery**

**Healthcare Ministry of Russian
Federation**

**Russian Respiratory
Society**

Editorial Board

**Chief Editor – A.G.Chuchalin
Deputy Chief Editor – N.A.Didkovskiy
Associate Editor – D.G.Soldatov**

Members

**S.N.Avdeev, Z.R.Aysanov, I.A.Vasil'eva,
O.S.Vasil'eva, B.T.Velichkovskiy,
N.A.Geppe, I.S.Gushchin, L.I.Dvoretzkiy,
O.V.Zaytseva, M.M.II'kovich, R.S.Kozlov,
A.N.Kokosov, P.M.Kotlyarov,
S.I.Ovcharenko, A.I.Sinopal'nikov,
S.K.Soodaeva, P.V.Struchkov, E.A.Tarabrin,
G.B.Fedoseev, N.E.Chernekhovskaya,
A.L.Chernyaev, E.I.Shmelev**

Editorial Council

**V.N.Abrosimov (Ryazan')
A.A.Vize' (Kazan')
M.M.Kirillov (Saratov)
I.V.Leshchenko (Ekaterinburg)
M.T.Lutsenko (Blagoveshchenck)
K.A.Masuev (Makhachkala),
Yu.M.Perel'man (Blagoveshchensk)
L.D.Sidorova (Novosibirsk)
S.A.Simbirtsev (Saint-Petersburg)
G.I.Sukhanova (Vladivostok)
G.V.Trubnikov (Barnaul)
Ya.N.Shoykhet (Barnaul)
R.Dierkesmann (Germany)
G.Massard (France)
C.Voisin (France)**

**Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1990 году**

**Scientific and practical journal
Publishes 6 issues annually
Established at 1990**

Адрес редакции:

105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4
ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России,
редакция журнала "Пульмонология"

телефон / факс: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в систему
Российского индекса научного цитирования
и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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>

**Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.
Научный редактор – Авдеев С.Н.
Редактор – Чучверя Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Стариковская Л.Б.
Художественный редактор – Ефремов П.П.**

The Publications Office Address

32, building 4, 11th Parkovaya street,
Moscow, 105077, Russia
Federal Institution "Pulmonology Research Institute",
Federal Medical and Biological Agency of Russia
The "Pul'monologiya" Editorial office

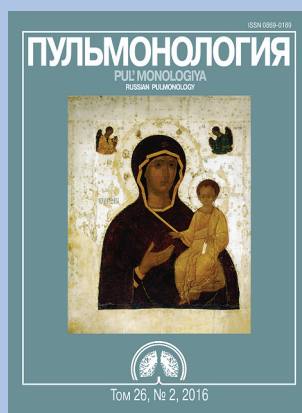
tel / fax: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the Ulrich's
Periodicals Directory International database and
to the Russian Science Citation Index

Certificate N75, received September 14, 1990

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>

**Executive Editor – T.V.Parkhomenko
Science Editor – S.N.Avdееv
Editor – L.V.Chuchvera
Translation – S.Yu.Chikina
Computer-aided makeup – L.B.Starikovskaya
Art Editor – P.P.Efremov**



Читайте в следующем номере:

Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской
Федерации по данным Национального регистра за 2014 год
Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В. и др.

Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений
*Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей
и Канадского торакального общества*

Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких
Орлова Г.П., Суркова Е.А., Лапин С.В.

Подписано в печать 05.04.2016. Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.

ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Универсалсервис"

© Пульмонология, 2016

Геномные технологии в пульмонологии: роль микроРНК в развитии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Ж.А.Миронова¹, Н.А.Дьяченко¹, А.С.Улитина¹, В.И.Трофимов¹, С.Н.Пчелина¹, М.В.Дубина^{1,2}

1 – ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8;

2 – ФГБУ ВОиН «Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет Российской академии наук» Минобрнауки России: 194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина 8 / 3

Резюме

МикроРНК — это малые некодирующие молекулы РНК, которые влияют на экспрессию генов и таким образом участвуют в эпигенетической регуляции практически всех физиологических и патологических процессов. Примерно 1 800 микроРНК человека на сегодняшний день открыты, однако биологическая функция и белки-мишени для большинства из них остаются неизвестными. В рамках дыхательной системы микроРНК необходимы для развития легких и поддержания легочного гомеостаза на протяжении всей жизни. В последние годы была открыта главнейшая роль микроРНК в патогенезе различных заболеваний, в т. ч. бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и рака легкого. Благодаря значительному прогрессу в изучении взаимодействий между генами и их продуктами с факторами окружающей среды стала очевидной огромная роль эпигенетической изменчивости — изменений экспрессии генов, не связанных с нарушением структуры ДНК, однако способных устойчиво передаваться в ряду поколений. Существуют 3 уровня эпигенетической регуляции и соответственно — 3 ее основных механизма: геномный (метилирование ДНК), протеомный (модификация гистонов) и транскриптомный (регуляция посредством РНК, в первую очередь микроРНК). Успехи в понимании роли микроРНК в дыхательной системе помогут пролить свет на новые перспективы в поиске терапевтических мишеней и диагностических маркеров для заболеваний респираторной системы, в частности БА и ХОБЛ.

Ключевые слова: эпигенетический контроль, микроРНК, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сигаретный дым, окружающая среда, иммунный ответ.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-5-11

Genome technologies in pulmonology: a role of microRNA in asthma and COPD development

Zh.A.Mironova¹, N.A.D'yachenko¹, A.S.Ulitina¹, V.I.Trofimov¹, S.N.Pchelina¹, M.V.Dubina^{1,2}

1 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia;

2 – Saint-Petersburg Federal National Research Academic University of Russian Science Academy; Ministry of Education and Science of Russia: 8 / 3, Khlopina str., Saint-Petersburg, 194021, Russia

Summary

MicroRNAs (miRNAs) are small noncoding RNA molecules that affect gene expression and thus take part in the epigenetic regulation of almost all physiological and pathological processes. About 1,800 human miRNAs have been discovered to date; however, biological functions and protein targets for the majority remain to be unknown. Within the respiratory system, miRNAs contribute to the lung growth and lifelong maintenance of pulmonary homeostasis. Recently, the leading role of miRNAs in pathogenesis of various pulmonary diseases has been found, including asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer. Due to a significant progress in studying interactions between genes and their products and environmental factors, a great role of epigenetic variability, which is gene expression change not related to DNA damage, but could be inherited consistently, became apparent. There are three levels of epigenetic regulation corresponding to three main mechanisms: genomic (DNA methylation), proteomic (histone modification) and transcriptomic (regulation through RNA, primarily miRNA). Extending our knowledge on a role of miRNAs for the respiratory system could open new therapeutic targets and diagnostic markers for respiratory diseases, particularly asthma and COPD.

Key words: epigenetic regulation, microRNAs, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cigarette smoke, environment, immune response.

Механизмы эпигенетической регуляции

В последние годы произошел значительный прогресс в изучении взаимодействий между генами, их продуктами и факторами окружающей среды. Стала очевидной огромная роль эпигенетической изменчивости — изменений экспрессии генов, не связанных с нарушением структуры ДНК, однако способных устойчиво передаваться в ряду поколений. Эпигенетические модификации генома в комплексе составляют эпигеном. Важным направлением эпигенетики является изучение особенностей эпигенома в различных тканях организма в норме и при патологических состояниях.

Многие гены специфичны: они экспрессируются только в определенных тканях и на определенных этапах клеточной дифференцировки. В большинстве клеток у взрослого человека одновременно работают ≤ 20 % всех генов.

Необходимый уровень активности каждого гена в нужное время и в определенном месте во многом обеспечивается за счет эпигенетических механизмов. Существуют 3 уровня эпигенетической регуляции и, соответственно, 3 ее основных механизма: геномный (метилирование ДНК), протеомный (модифика-

ция гистонов) и транскриптомный (регуляция посредством РНК, в первую очередь микроРНК) [1, 2].

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину и обычно происходит в составе CpG-динуклеотида [3].

5'-нетранслируемые области генов содержат CpG-островки — последовательности, богатые CpG-динуклеотидами. Метильные группы нарушают взаимодействия ДНК с белками, препятствуя связыванию транскрипционных факторов. Метилированные участки ДНК могут взаимодействовать с репрессорами транскрипции, а также влиять на структуру хроматина. Таким образом, *метилирование CpG-островков снижает экспрессию гена*, причем метилированное состояние может поддерживаться в течение многих поколений клеток.

Метилирование ДНК играет важную роль в дифференцировке клеток, старении, канцерогенезе и ключевую роль — в развитии легких и дифференцировке их клеток в ходе эмбриогенеза. Лабораторные животные, утратившие способность метилировать ДНК, не развиваются во взрослых особей. Метилирование ДНК важно и для иммунного ответа, поскольку регулирует экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости, влияет на презентацию антигенов, врожденный и приобретенный иммунный ответ. Метилирование ДНК вносит вклад в патогенез рака легкого: опухолевыми клеткам свойственно гипометилирование, приводящее к избыточной экспрессии генов. При раке также встречается aberrантное метилирование ДНК: гиперметилирование промоторов генов-супрессоров опухолей приводит к повышенной пролиферации раковых клеток в легких.

Нарушение метилирования ДНК, в т. ч. гипометилирование генов-иммуномодуляторов, ассоциировано с развитием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). У больных ХОБЛ с ранним развитием эмфиземы выявлено гипометилирование гена SERPINA1, кодирующего α_1 -антитрипсин — ингибитор сериновых протеаз [1].

У пациентов с бронхиальной астмой (БА) также выявлены нарушения метилирования ДНК. В первую очередь это касается гена транскрипционного фактора STAT5A, участвующего в дифференцировке лимфоцитов Th2 [4].

В отличие от мутаций, метилирование — обратимый процесс, поэтому степень метилирования ДНК можно рассматривать как потенциальный диагностический и прогностический биомаркер, а сайты метилирования — как потенциальные мишени для новых лекарственных препаратов.

Модификация гистонов

Второй механизм эпигенетической регуляции связан с ДНК-гистоновыми взаимодействиями, которые влияют на конформацию хроматина и, соответственно, на доступность определенных участков ДНК для

транскрипции. Наиболее хорошо изученными модификациями гистонов являются ацетилирование и деацетилирование, которые осуществляются ацетилтрансферазами гистонов и деацетилазами гистонов (HDAC).

Деацетилирование гистонов приводит к более плотному упаковыванию ДНК в ядре (конденсация хроматина, образование гетерохроматина). В результате затрудняется присоединение к ДНК транскрипционных факторов и полимеразы и подавляется экспрессия генов. Гиперацетилирование гистонов, напротив, приводит к разрыхлению хроматина (образование эухроматина) и гиперэкспрессии генов.

Обнаружено, что сниженная активность деацетилазы гистонов-2 (HDAC2) связана с хроническим воспалением в легких, поэтому восполнение функции этого фермента — перспективная стратегия лечения БА и ХОБЛ. При ХОБЛ и БА тяжелого течения окислительный и нитративный стресс, возникающий в результате воздействия внешних факторов, таких как курение, воздушные irritants, через формирование пероксинитритов приводит к снижению деацетилирования гистонов ДНК и развитию стероидрезистентности [5]. Помимо влияния на воспаление в легких, модификация гистонов регулирует экспрессию генов, обеспечивающих репарацию ДНК и клеточную репликацию; нарушения этих процессов приводят к раку легкого. Ацетилазы гистонов при раке легкого задействованы как в супрессии, так и в активации опухолевого роста. Повышенная активность HDAC может приводить к сайленсингу (подавлению активности) генов-супрессоров опухолей, в результате чего возрастает риск развития рака легкого. Подавление HDAC, наоборот, активирует гены-супрессоры опухолей и препятствует опухолевому росту [1].

Общие сведения о структуре, биогенезе и функциях микроРНК

Все молекулы РНК по их функциям можно разделить на кодирующие и не кодирующие. К кодирующим относятся информационные, или матричные РНК (мРНК), которые являются матрицами для синтеза белков. Но большая часть транскриптома человека представлена не кодирующими РНК, которые выполняют регуляторные функции, в т. ч. участвуют в синтезе белков (тРНК и рРНК) и регулируют экспрессию генов (микроРНК).

МикроРНК — малые не кодирующие молекулы РНК (длиной 18–25 нуклеотидов), которые оказывают влияние на экспрессию генов, участвуя в эпигенетической регуляции практически всех физиологических и патологических процессов.

МикроРНК были открыты в 1993 г. Они обнаружены во всех многоклеточных организмах растений и животных, что свидетельствует о раннем эволюционном происхождении этого механизма регуляции генной экспрессии. МикроРНК сыграли важную роль в эволюции эукариот. В отличие от мРНК, у не кодирующих РНК общее количество молекул в орга-

низме прямо коррелирует со сложностью организации вида. Возникновение и эволюция системы микроРНК привели к значительному росту пластичности ДНК-РНК-белковых взаимодействий. Появилась возможность образования множественных опосредованных РНК-сигналами контактов между разными генами, а также между генами и их продуктами, что и привело к появлению многофункциональных взаимоинтегрированных белковых комплексов и экспоненциальному росту сложности организации различных форм жизни на планете [2].

Международная электронная база данных *miRBase* (www.mirbase.org) в настоящее время содержит сведения о примерно 1 800 микроРНК человека.

Согласно общепринятой номенклатуре, в полное название микроРНК входят указание на ее видовую принадлежность (трехбуквенный префикс, для человека — *hsa*), степень зрелости молекулы (*pri-mir* и *pre-mir* — предшественники, *miR* — зрелая микроРНК), порядковый номер в базе данных и другие характеристики.

Около 50 % генов, кодирующих микроРНК, представлены самостоятельными транскрипционными единицами, в то время как другая половина локализуется в интронах белок-кодирующих генов. Некоторые гены микроРНК расположены рядом друг с другом и формируют кластеры.

В ядре клетки с помощью РНК-полимеразы синтезируется *при-микроРНК* — первичный транскрипт длиной до нескольких тысяч нуклеотидов. Затем он расщепляется ядерной РНКазой *Drosha* с образованием шпилькообразных *пре-микроРНК*. Эти молекулы-предшественники при помощи белка-переносчика экспортина-5 перемещаются из ядра в цитоплазму, где происходит следующий этап процессинга: цитоплазматическая РНКазы *Dicer* расщепляет *пре-микроРНК* на *дуплексы* — двухцепочечные фрагменты по 18–25 нуклеотидов. В дальнейшем одна из цепей дуплекса (пассажирская) подвергается деградации, а другая (ведущая) в качестве *зрелой микроРНК* встраивается в ферментативный комплекс RISC (РНК-индуцированный сайленсинговый комплекс). В составе RISC микроРНК регулирует экспрессию генов путем комплементарного связывания с 3'-нетранслируемыми областями мРНК. В результате происходит разрушение молекулы мРНК или угнетение процесса трансляции.

Поскольку соответствие микроРНК и мРНК обычно неполное (комплементарность не достигает 100 %), то большинство микроРНК не являются строго специфичными: один вид микроРНК может вызывать деградацию или дестабилизацию многих мРНК-мишеней и, соответственно, изменять экспрессию до нескольких сотен генов [6].

В здоровом организме микроРНК вовлечены практически во все процессы развития тканей и органов, дифференцировки клеток и апоптоз [7, 8].

Регуляция экспрессии микроРНК осуществляется на разных уровнях: в процессе транскрипции молекул микроРНК, их процессинга и взаимодействия с мишенями [9]. На уровне транскрипции регуляторные

факторы связываются с промотором гена микроРНК и контролируют его экспрессию. После транскрипции созревание микроРНК находится под контролем большого количества регуляторных факторов, в т. ч. зависит от уровня активности *Dicer* [9, 10].

Во время иммунного ответа также происходит регуляция активности микроРНК. Например, бактериальный эндотоксин усиливает экспрессию *miR-147*, после чего эта микроРНК угнетает макрофагальную реакцию и таким образом предотвращает чрезмерный воспалительный ответ. Интерлейкин (IL)-13 способен угнетать экспрессию *miR-133a* в бронхиальных гладкомышечных клетках, приводя к изменению фенотипа этих клеток.

На активность микроРНК могут также оказывать влияние факторы внешней среды: сигаретный дым, прочие поллютанты, диета и т. п. Например, повышенное содержание жиров в рационе крыс приводит к нарушению экспрессии микроРНК у их потомства [10].

Методы изучения микроРНК

МикроРНК в тех или иных количествах содержатся во всех тканях и биологических жидкостях организма. Разработаны протоколы выделения микроРНК из различных типов образцов, в т. ч. из клеточных культур, биоптатов, мочи, сыворотки крови [11]. МикроРНК могут циркулировать в организме в микровезикулах (экзосомах, микрочастицах и апоптотических тельцах), в комплексах с липопротеидами во внеклеточной жидкости или с устойчивыми РНК-связывающими белками, такими как Ago2. Механизмы появления молекул микроРНК в кровотоке до конца не изучены. Возможно, микроРНК секретируются из клеток и выходят в кровоток из разрушенных клеток ткани или клеток крови [12]. С точки зрения пульмонолога важно, что конденсат выдыхаемого воздуха содержит достаточное количество микроРНК для анализа, причем преимущественно в стабильной форме (в составе мембранных пузырьков — экзосом). Таким образом, детекция микроРНК в конденсате выдыхаемого воздуха (в частности, методом количественной полимеразной цепной реакции — ПЦР) является перспективным направлением диагностики респираторной патологии [13].

При большинстве заболеваний происходят системные изменения в работе многих генов и изменяются концентрации многих микроРНК, поэтому все чаще применяется *микроРНК-профайлинг* (*оценка профиля микроРНК*) — анализ одновременно большого числа разных микроРНК.

Существуют различные методы количественной детекции микроРНК: обратная транскрипция с последующей количественной ПЦР; анализ на микрочипах; проточная флуориметрия с использованием микросфер; РНК-секвенирование и т. п. [11].

Анализ на микрочипах сейчас широко распространен, однако его нельзя использовать для поиска новых молекул, поскольку чип содержит набор зондов для уже известных микроРНК. Для выявления

ния новых, еще не описанных микроРНК разработан метод микроРНК-профайлинга с использованием 454-секвенирования (высокопроизводительного пиро-секвенирования), который включает в себя электрофоретическое разделение коротких РНК, обратную транскрипцию, конструирование библиотек кДНК и их секвенирование.

Возможности использования микроРНК для диагностики и лечения заболеваний

МикроРНК могут использоваться как диагностические и прогностические биомаркеры заболеваний, а также как лекарства и мишени для лекарств. Разрабатываются 2 основные терапевтические стратегии для нормализации содержания конкретных микроРНК в организме: антагомиры (*antagomiRs*) и микроРНК-имитаторы (*miR-mimics*).

В первом случае лекарственный препарат представляет собой искусственно синтезированный олигонуклеотид, комплементарный определенной микроРНК. В организме это вещество связывается с микроРНК и препятствует ее функционированию. Антагомиры действуют как конкурентные ингибиторы эндогенных микроРНК и приводят к снижению эффекта, вызванного избыточной экспрессией определенных микроРНК [12].

Во втором случае лекарственный препарат имеет структуру, сходную с микроРНК (искусственно синтезированная короткая двуниевая нуклеотидная последовательность), и в организме берет на себя ее функции, что позволяет проводить заместительную терапию в случаях, когда при патологическом процессе наблюдается дефицит определенных микроРНК.

В настоящее время лекарственные препараты, влияющие на микроРНК, находятся на этапе разработки, а некоторые из них уже проходят клинические испытания.

Роль микроРНК в дыхательной системе здорового человека

МикроРНК необходимы для развития легких и поддержания легочного гомеостаза на протяжении всей жизни. Глобальное удаление «легочных» микроРНК с помощью специфичной для легких делеции *Dicer* приводит к аномальному апоптозу и нарушению ветвления воздушных путей в процессе развития легких. Полагают, что развитие легких контролируется кластером miR-17-92, в состав которого входят miR-17, miR-18, miR-19, miR-20 и miR-92. У мышей без кластера miR-17-92 развивается гипоплазия легких, в то время как гиперэкспрессия этого кластера обуславливает отсутствие терминальных бронхиол [10].

МикроРНК и врожденный иммунный ответ

Ряд микроРНК, в т. ч. miR-155, miR-146 и miR-223, регулируют острую воспалительную реакцию после распознавания патогенов с помощью TLR-рецепторов.

Например, в макрофагальных клеточных линиях экспрессия miR-132, miR-146 и miR-155 увеличивается в ответ на добавление эндотоксина; miR-146 индуцируется благодаря TLR-рецепторам и IL-1 β , который является провоспалительным цитокином.

В макрофагах под действием медиаторов воспаления и токсинов увеличивается экспрессия miR-155, которая регулирует выброс медиаторов воспаления и усиливает продукцию фактора некроза опухоли (TNF)- α , а также модулирует созревание дендритных клеток и влияет на способность этих профессиональных антиген-презентирующих клеток связывать патогены путем угнетения экспрессии специфической для дендритных клеток межклеточной адгезивной молекулы-3 без интегрин; miR-223 играет важную роль в регуляции пролиферации и активации гранулоцитов, причем может выступать и как позитивный, и как негативный регулятор гранулоцитарной дифференцировки [10].

МикроРНК и приобретенный иммунный ответ

Профиль экспрессии микроРНК варьируется в зависимости от стадии развития Т-клеток. МикроРНК также модулируют дифференцировку Т-клеток после их контакта с антигеном. Выявлено, что miR-181 регулирует чувствительность и селекцию Т-лимфоцитов и контролирует интенсивность Т-клеточного ответа на антигены путем модулирования способности Т-клеточного рецептора передавать сигнал; miR-155 также вовлечена в дифференцировку и активацию Т-клеток и играет важную роль в генерации регуляторных Т-лимфоцитов и их функционировании. В-клеткам требуется miR-155 для нормальной продукции изотипных высокоаффинных антител и для реализации иммунологической памяти [10].

МикроРНК и БА

БА — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности и эпизодов обструкции дыхательных путей. Выявлено значительное число факторов риска развития БА; их можно разделить на внешние и внутренние (преимущественно генетические, в т. ч. нарушения работы системы микроРНК). Профиль экспрессии микроРНК у больных БА отличается от такового у лиц без БА [13].

Показано, что ингибирование miR-155 приводит к повышению активности транскрипционных факторов, вовлеченных в развитие микроокружения лимфоцитов-хелперов Th-2, что наводит на мысль об участии этой микроРНК в патогенезе БА.

У больных БА наблюдается гипокспрессия miR-133a. Полагают, что IL-13 модулирует фенотип бронхиальных гладкомышечных клеток путем угнетения miR-133a, вследствие чего возрастает экспрессия гена RhoA. RhoA — это ключевой белок, обеспечивающий сократимость гладких миоцитов; повышение

его концентрации ассоциировано с усиленным сокращением гладкомышечных клеток бронхов [10]. Гипоэкспрессия miR-1 также может вносить вклад в гипертрофию гладких миоцитов и ремоделирование бронхов при БА.

У мышей с искусственно вызванной гиперэкспрессией IL-13 специфично в легких определялась гиперэкспрессия miR-21, что сопровождалось угнетением IL-12 и способствовало развитию иммунного ответа, ассоциированного с лимфоцитами-хелперами Th2 и IL-13. В то же время у мышей с гипоэкспрессией miR-21 при введении овальбумина наблюдался иммунный ответ, ассоциированный с лимфоцитами-хелперами Th1 [10, 14].

В другом исследовании в результате введения let-7 мышам с моделью БА у животных снижался уровень IL-13 [14].

У мышей с моделью аллергии на клещей домашней пыли были гиперэкспрессированы miR-16, miR-21 и miR-126. При назначении этим животным ингибиторов miR-145 снижались выработка IL-13 и IL-5 и симптомы БА, причем противовоспалительный эффект был сопоставим с действием глюкокортикостероидов (ГКС) [10].

У крыс с БА, нокаутированных по miR-106a, уровень противовоспалительного IL-10 был увеличен [14].

Некоторые исследователи полагают, что у больных БА при гиперэкспрессии miR-146 снижается IL-1 β -индуцированный выброс IL-6 и IL-8 гладкомышечными клетками дыхательных путей и альвеолоцитами [10].

МикроРНК и ХОБЛ

ХОБЛ — это гетерогенное заболевание, характеризующееся неполностью обратимой бронхообструкцией и аномальным воспалительным ответом легких на ингалируемые частицы или газы, особенно на сигаретный дым.

При ХОБЛ у курильщиков по сравнению с некурящими в основном наблюдается гипоэкспрессия микроРНК [14]. В частности, экспрессия 8 микроРНК (miR-34c, miR-218, miR-34b, let-7c, miR-342-3p, miR-125a-5p, miR-30e-3p и miR-125b) значительно снижена у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с лицами, никогда не курившими.

Выявлена обратная корреляция экспрессии let-7c с концентрацией белков TNF-рецепторов II типа (TNFR-II), которые вовлечены в патогенез ХОБЛ. По сравнению с никогда не курившими лицами экспрессия let-7c была снижена только у курящих с ХОБЛ, но не у бывших курильщиков с ХОБЛ или курильщиков без ХОБЛ, что наводит на мысль о вовлеченности let-7c в развитие ХОБЛ в связи с курением, а не в связи с персистирующим воспалением после прекращения курения.

При сравнении профилей экспрессии микроРНК в легочной ткани у больных ХОБЛ и курильщиков без ХОБЛ выявлены различия по 70 микроРНК, включая miR-223, miR-127a, miR-424 и miR-15b [14].

Выявлено несколько микроРНК, экспрессия которых коррелирует со степенью тяжести ХОБЛ. В частности, экспрессия miR-15b и miR-146a коррелирует с результатами спирометрии при ХОБЛ [10]. При этом у больных с эмфиземой и фиброзом повышена экспрессия miR-15b, miR-10/107, miR-424, miR-107 [14]. Гипоэкспрессия miR-146a в фибробластах у пациентов с ХОБЛ в ответ на воспалительные цитокины приводит к гиперэкспрессии циклооксигеназы-2 и, следовательно, к избытку PGE2 — медиатора воспаления и ингибитора репарации легочных фибробластов [10].

Гипоэкспрессия miR-452 в альвеолярных макрофагах у курильщиков ассоциирована с гиперэкспрессией матриксной металлопротеиназы-12 — фермента, задействованного в патогенезе эмфиземы.

Примером регуляторной роли микроРНК является действие miR-146a в легочных фибробластах у курильщиков с ХОБЛ, подвергнутых хирургическому лечению. У таких пациентов экспрессию miR-146a можно рассматривать как механизм обратной связи для ограничения воспалительной реакции, поскольку эта микроРНК угнетает экспрессию циклооксигеназы-2, в результате чего снижается концентрация простагландина E2, являющегося медиатором воспаления [14].

При анализе сыворотки крови больных ХОБЛ было обнаружено нарушение по 5 микроРНК по сравнению со здоровыми субъектами: гиперэкспрессия miR-7 и гипоэкспрессия miR-20, miR-28-3p, miR-34c-5p, miR-100 [14].

МикроРНК, окружающая среда и сигаретный дым

Способность окружающей среды изменять экспрессию генов через эпигенетический контроль помогает постичь сложные взаимоотношения организма и окружающей среды в норме и при патологии, в т. ч. при респираторных заболеваниях. Диета может оказывать выраженное воздействие на эпигеном. Например, генетически идентичные мыши *agouti* рождаются с разным цветом шерсти, если их матерей по-разному кормили. Потомки матерей, получавших с пищей достаточное количество фолиевой кислоты, имеют нормальный цвет шерсти, что является маркером хорошего здоровья мышей. В данном эксперименте было выявлено, что цвет шерсти ассоциирован со степенью метилирования CpG-островков гена *agouti* [1].

Эпителиальные клетки органов дыхания модулируют Th2-ответ через продукцию таких цитокинов, как IL-25, IL-33 и TSLP. При воздействии вдыхаемых поллютантов (различные твердые частицы, продукты сгорания топлива) увеличивается экспрессия miR-375, которая модулирует экспрессию гена TSLP. При этом мишенью miR-375 является арилгидрокарбонный рецептор (AHR) — транскрипционный фактор, способный связывать экзогенные поллютанты [4].

У больных БА снижена экспрессия miR-203 — микроРНК, угнетающей экспрессию IL-8. Выявле-

ны различия экспрессии 4 микроРНК из семейства miR-34/449 у больных БА при терапии ингаляционными ГКС или без таковой. У больных БА гипоксепрессированы miR-34/449, а также miR-21 и let-7.

Сигаретный дым и прочие загрязнения воздуха являются причиной окислительного стресса и, следовательно, «поломок» ДНК и гипометилирования. При воздействии сигаретного дыма также уменьшается экспрессия HDAC2 и активность HDAC2 на уровне белка, обеспечивая хроническое воспаление при ХОБЛ [5].

Отмечено, что в случае пренатального воздействия курения нарушается функция легких, повышается риск стридорозного дыхания и БА у ребенка. Курение женщины в последнем триместре беременности ассоциировано с развитием БА у детей к 1-му году жизни, что объясняется нарушением метилирования ДНК через окислительный стресс [1].

Табачный дым оказывает влияние на экспрессию микроРНК в бронхиальном эпителии. При сравнении экспрессии 28 микроРНК у курильщиков и никогда не куривших лиц обнаружено, что большинство исследованных микроРНК у курильщиков гипоксепрессированы.

MiR-218, miR-15a, miR-199b и miR-125b гипоксепрессированы также при раке легкого, что указывает на участие этих микроРНК в патогенезе рака, связанного с курением.

При воздействии сигаретного дыма снижается экспрессия семейства микроРНК let-7, что приводит к усиленному делению раковых клеток легких *in vitro* и плохой послеоперационной выживаемости у пациентов. В исследованиях на крысах при воздействии сигаретного дыма снижается экспрессия нескольких микроРНК, влияющих на транскрипционный фактор NF-κB, активирует NF-κB и усиливает воспаление [10].

Заключение

Эпигенетическая регуляция обеспечивает взаимодействия между генами, их продуктами и факторами окружающей среды, необходимые для роста и развития организма и его функционирования на протяжении всей жизни.

Система микроРНК является важным механизмом эпигенетического контроля и задействована практически во всех процессах человеческого организма, как физиологических (эмбриогенез, дифференцировка, пролиферация, передача сигналов, апоптоз), так и патологических (развитие различных заболеваний, включая канцерогенез). Не вызывает сомнений значимость микроРНК в патогенезе болезней органов дыхания, в т. ч. таких социально значимых, как ХОБЛ, БА, рак легкого.

Очень перспективным представляется использование микроРНК для диагностики и лечения различных заболеваний, в т. ч. респираторных. Профили микроРНК имеют свои особенности в норме и при патологии, а также при разных нозологических формах и вариантах течения заболевания, поэто-

му определенные микроРНК могут выступать в роли ценных диагностических и прогностических биомаркеров. Возможна коррекция работы системы микроРНК путем введения в организм искусственно синтезированных молекул, которые возмещают недостаток определенных микроРНК (микроРНК-имитаторы) или наоборот, предотвращают нежелательные эффекты определенных микроРНК (антагомиры).

Разработан ряд методов количественной оценки микроРНК в тканях и биологических жидкостях. Поскольку микроРНК не являются строго специфичными (1 микроРНК может действовать на множество генов-мишеней), важной задачей является выбор конкретных микроРНК для диагностического и лечебного применения.

Изучение микроРНК важно как для фундаментальной науки, так для практической медицины. Болезни органов дыхания (ХОБЛ, БА, рак легкого и т. п.) представляют собой глобальную проблему человечества. Разработка диагностических и терапевтических подходов с использованием микроРНК позволит внести вклад в решение этой медицинской и социальной проблемы.

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Литература

1. Durham A.L., Adcock I.M. Basic science: Epigenetic programming and the respiratory system. *Breathe*. 2013; 9 (4): 279–288.
2. Горбунова В.Н., Пчелина С.Н., Шварцман А.Л. Введение в молекулярную медицину: учебное пособие. СПб: Издательство Политехнического университета; 2011: 214.
3. Pinney S.E. Mammalian Non-CpG Methylation: Stem Cells and Beyond. *Biology* (Basel). 2014; 3 (4): 739–751.
4. Tsiropoulos A., de Nadai P., Glineur C. Environmental and genetic contribution in airway epithelial barrier in asthma pathogenesis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13 (5): 495–499.
5. Barnes P.J., Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 636–645.
6. Lu T.X., Rothenberg M.E. Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 3–13.
7. Chen Y., Verfaillie C.M. MicroRNAs: the fine modulators of liver development and function. *Liver Int.* 2014; 34 (7): 976–990.
8. Hata A., Kang H. Functions of the bone morphogenetic protein signaling pathway through microRNAs (review). *Int. J. Mol. Med.* 2015; 35 (3): 563–568.
9. Oglesby I.K., McElvaney N.G., Greene C.M. MicroRNAs in inflammatory lung disease-master regulators or target practice? *Respir. Res.* 2010; 11: 148.
10. Rupani H., Sanchez-Elsner T., Howarth P. MicroRNAs and respiratory diseases. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 695–705.
11. Pritchard C.C., Cheng H.H., Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat. Rev. Genet.* 2012; 13 (5): 358–369.
12. Кочетов А.Г., Жиров И.В., Масенко В.П. и др. Перспективы применения микроРНК в диагностике и терапии сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2014; 10 (2): 62–67.

13. Sinha A., Yadav A.K., Chakraborty S. et al. Exosome-enclosed microRNAs in exhaled breath hold potential for biomarker discovery in patients with pulmonary diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 219–222.
14. Sessa R., Hata A. Role of microRNAs in lung development and pulmonary diseases. *Pulm. Circ.* 2013; 3 (2): 315–328.

14. Sessa R., Hata A. Role of microRNAs in lung development and pulmonary diseases. *Pulm. Circ.* 2013; 3 (2): 315–328.

Received November 12, 2015

UDC [616.248+616.24-036.12]-056.7

Поступила 12.11.15
УДК [616.248+616.24-036.12]-056.7

References

1. Durham A.L., Adcock I.M. Basic science: Epigenetic programming and the respiratory system. *Breathe.* 2013; 9 (4): 279–288.
2. Gorbunova V.N., Pchelina S.N., Shvartsman A.L. Introduction into molecular medicine: A study guide. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo Politekhicheskogo universiteta; 2011: 214 (in Russian).
3. Pinney S.E. Mammalian Non-CpG Methylation: Stem Cells and Beyond. *Biology* (Basel). 2014; 3 (4): 739–751.
4. Tsicopoulos A., de Nadai P., Glineur C. Environmental and genetic contribution in airway epithelial barrier in asthma pathogenesis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13 (5): 495–499.
5. Barnes P.J., Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 636–645.
6. Lu T.X., Rothenberg M.E. Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 3–13.
7. Chen Y., Verfaillie C.M. MicroRNAs: the fine modulators of liver development and function. *Liver Int.* 2014; 34 (7): 976–990.
8. Hata A., Kang H. Functions of the bone morphogenetic protein signaling pathway through microRNAs (review). *Int. J. Mol. Med.* 2015; 35 (3): 563–568.
9. Oglesby I.K., McElvaney N.G., Greene C.M. MicroRNAs in inflammatory lung disease-master regulators or target practice? *Respir. Res.* 2010; 11: 148.
10. Rupani H., Sanchez-Elsner T., Howarth P. MicroRNAs and respiratory diseases. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 695–705.
11. Pritchard C.C., Cheng H.H., Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat. Rev. Genet.* 2012; 13 (5): 358–369.
12. Kochetov A.G., Zhirov I.V., Masenko V.P. et al. Perspectives of microRNA use for diagnosis and therapy of heart failure. *Kardiologicheskii vestnik.* 2014; 10 (2): 62–67 (in Russian).
13. Sinha A., Yadav A.K., Chakraborty S. et al. Exosome-enclosed microRNAs in exhaled breath hold potential for biomarker discovery in patients with pulmonary diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 219–222.

Информация об авторах

Миронова Жанна Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-78-98; e-mail: zhanmir@mail.ru

Дьяченко Николай Александрович – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (905) 272-20-35; e-mail: diyachenko_nickolay@hotmail.com

Улитина Анна Сергеевна – старший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (921) 312-55-84; e-mail: row-an@yandex.ru

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru

Пчелина Софья Николаевна – д. б. н., зав. лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (921) 304-81-87; e-mail: sopchelina@hotmail.com

Дубина Михаил Владимирович – д. м. н., член-корр. РАН, зав. лабораторией нанобиотехнологий ФГБУ ВОиН «Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет Российской академии наук» Минобрнауки России; тел.: (812) 534-58-50; e-mail: dubina@spbau.ru

Author information

Mironova Zhanna Aleksandrovna, MD, Professor at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-98; e-mail: zhanmir@mail.ru

D'yachenko Nikolay Aleksandrovich, Resident Physician at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (905) 272-20-35; e-mail: diyachenko_nickolay@hotmail.com

Ulitsina Anna Sergeevna, Senior Researcher at Laboratory of Medical Genetics, Division of Molecular and Nanobiological Technologies, Research Center of State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 312-55-84; e-mail: row-an@yandex.ru

Trofimov Vasily Ivanovich, MD, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru

Pchelina Sof'ya Nikolaevna, Doctor in Biology, Head of Laboratory of Medical Genetics, Division of Molecular and Nanobiological Technologies, Research Center of State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 304-81-87; e-mail: sopchelina@hotmail.com

Dubina Mikhail Vladimirovich, MD, Associate Member of Russian Science Academy, Head of Laboratory of Nanobiotechnologies, Saint-Petersburg Federal National Research Academic University of Russian Science Academy; Ministry of Education and Science of Russia; tel.: (812) 534-58-50; e-mail: dubina@spbau.ru

РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ, ОСТЕОАРТРОЗУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА

Казань 8 – 10 сентября 2016

РКОО-2016



RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND OTHER METABOLIC BONE DISEASES

2016 September 8 – 10 Kazan

RCOO-2016

Российская ассоциация по остеопорозу сообщает о проведении очередного **Российского конгресса по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (РКОО-2016)**, который состоится **8 -10 сентября 2016 г. в Казани на базе гостиницы Korston Club Hotel** по адресу: Республика Татарстан, г. Казань, 420061, ул. Н. Ершова, д.1А.

На конгрессе будут рассматриваться вопросы:

- совершенствование медицинской и социальной помощи пациентам с остеопорозом, остеоартрозом, другими заболеваниями скелета
- генетика и эпидемиология остеопороза и переломов, остеоартроза
- патогенез метаболических заболеваний скелета
- диагностика нарушений минерального обмена
- вторичный остеопороз
- остеопороз у мужчин
- метаболические заболевания скелета у детей и подростков
- профилактика и лечение остеопороза, остеоартроза и других метаболических заболеваний костей и суставов
- остеопороз и остеоартроз в травматологии и ортопедии
- образовательные программы по профилактике и реабилитации

В работе конгресса примут участие с лекциями и докладами ведущие специалисты мира и России. К участию в конгрессе приглашаются врачи различных специальностей и специалисты по реабилитации. Президент Конгресса – академик РАН профессор Е.Л. Насонов.

Тезисы принимаются только в электронном виде.

Начало электронной регистрации и приема тезисов 1 января 2016 г.

Окончание электронной регистрации и приема тезисов 1 мая 2016 г.

Тезисы будут публиковаться после рассмотрения научным комитетом конгресса. Вся информация о конгрессе на сайте www.osteoporoz.ru

Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической обструктивной болезни легких

По материалам: Schols A.M., Ferreira I.M., Franssen F.M. et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. Eur. Respir. J. 2014; 44: 1504–1520. DOI: 10.1183/09031936.00070914

Резюме

При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) активно изучаются такие научные направления, как питание и метаболизм. Однако в клинической практике существует недостаточное понимание того, что пищевые привычки, нутритивный статус и нутритивные вмешательства могут влиять на распространенность ХОБЛ, ее прогрессирование и исходы. Для анализа доказательств и описания существующей клинической практики по оценке нутритивного статуса и его коррекции у больных ХОБЛ, а также для разработки направлений будущих клинических исследований Европейским респираторным обществом создана Рабочая группа. Членами Рабочей группы проведен обзор литературы по соответствующим темам. Известно, что нутритивный статус, в частности, изменение телосложения, является самостоятельным фактором, определяющим исход ХОБЛ. Для оценки нутритивного риска Рабочей группой выделены несколько метаболических фенотипов ХОБЛ, что важно как для построения дизайна клинических исследований, так и для консультативной работы. Возможно, нутритивные вмешательства могут быть эффективными у больных с дефицитом массы тела, особенно в сочетании с физическими тренировками. Для социальной поддержки такого лечения и, как следствие, повышения его доступности необходимы доказательства его экономической эффективности. В целом согласно существующим сегодня доказательствам показано, что хорошо сбалансированное питание оказывает положительное влияние на всех больных ХОБЛ, в первую очередь за счет снижения метаболического и кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: нутритивный статус, хроническая обструктивная болезнь легких, нутритивные вмешательства, метаболический риск.
DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-13-28

Evaluation of nutritional status and nutritional therapy in chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Recently, nutrition and metabolism have been actively investigated in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) but clinicians generally underestimate the significance of dietary habits, nutritional status and nutritional interventions in COPD and their influence on progression and outcome of the disease. The European Respiratory Society organized a Task Force Group to review evidence on nutritional status evaluation and nutritional support in COPD patients and to determine future research directions. The Task Force members reviewed the literature on relevant topics. Nutritional status is recognized to be an independent factor influencing outcome of COPD. The Task Force described several metabolic phenotypes of COPD in order to nutritional risk assessment which is important for development clinical trial designs and counselling of the patients. Nutritional interventions could be useful in undernourished COPD patients especially when combined with physical rehabilitation. Evidence of cost-effectiveness of nutritional assessment and intervention are required for social support and reimbursement and for increased availability of this therapy. Generally, current evidence demonstrates that well-balanced nutrition is effective in all COPD patients mostly due to reduction in metabolic and cardiovascular risks.

Key words: nutritional status, chronic obstructive pulmonary disease, nutritional interventions, metabolic risk.

Питание больных является темой активных клинических исследований при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В данной статье анализируется влияние пищевых привычек, нутритивного статуса и нутритивных вмешательств на распространенность, прогрессирование и исходы ХОБЛ. Цель данной статьи — углубление знаний врачей о роли питания и нутритивного статуса у больных ХОБЛ и помощь клиницистам и исследователям в высококачественной оценке нутритивного статуса и его коррекции при ХОБЛ.

В статье обсуждаются темы нарушения метаболизма, соответствующие направления лечения ХОБЛ, коррекция пищевых привычек, результатов и экономической эффективности нутритивных вмешательств, включая рекомендации по будущим трансляционным, эпидемиологическим и клиническим исследованиям. Выбор тем основан на их научном и клиническом значении, чтобы данная статья

была интересна всем членам Европейского респираторного общества (ЕРО).

Материалы и методы

ЕРО создана многопрофильная группа, состоящая из 12 членов, которые представляют весь спектр специалистов, участвующих в практической работе по коррекции питания, эпидемиологов и экономистов. Некоторые из них также являлись членами Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN) и были призваны обеспечить оптимальный баланс между подходами ЕРО и рекомендациями ESPEN по питанию больных ХОБЛ. Конфликт интересов учитывался в соответствии со стандартной процедурой ЕРО. Таким образом, данный документ представляет собой сочетание жесткого доказательного подхода с клиническим опытом членов Рабочей группы. Однако официальная града-

ция доказательств не проводилась, поэтому в данной статье отсутствуют практические клинические рекомендации. Такой подход был одобрен всеми членами Рабочей группы. Данный документ не является простым систематическим обзором литературы; метод, с помощью которого проводился поиск и анализ литературы при работе над данным документом, был разработан ранее. Градация доказательств была предварительно согласована, при этом приоритет отдавался результатам систематических обзоров и хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований. Членами Рабочей группы проведен обзор научных доказательств, относящихся к выбранной теме. Для анализа отбирались публикации с 2006 по 2013 г. Поиск систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований проводился в библиотеках *Medline / PubMed*, *EMBASE*, Центральном регистре контролируемых исследований *Cochrane*, *CINAHL* и *Cochrane Collaboration*. Кроме того, проводился поиск дополнительных доказательств по ссылкам в отобранных статьях. Первоначальный вариант обсуждался на совещании в Маастрихте (Нидерланды) в декабре 2012 г. и в Барселоне (Испания) в сентябре 2013 г. Окончательный документ был создан председателями Рабочей группы, обсуждался и был принят всеми членами Рабочей группы.

ХОБЛ является важной всемирной медицинской проблемой. Болезнь характеризуется персистирующей бронхиальной обструкцией в результате воспаления и ремоделирования дыхательных путей, иногда — эмфиземы. На тяжесть болезни и риск летального исхода также влияют системные проявления и обострения [1]. Классическое разделение больных ХОБЛ на «розовых пыхельщиков» и «синюшных отечников» и современные статистические результаты [2, 3] подтверждают концепцию, что массой тела (МТ) и телосложением определяется фенотип болезни и прогнозируется ее исход вне зависимости от легочной функции. Включение показателей телосложения в оценку нутритивного статуса является большим шагом вперед в понимании системной патофизиологии ХОБЛ. Будучи первоначально индикатором терминальной стадии прогрессирования заболевания, сегодня непреднамеренная

потеря МТ, согласно существующим доказательствам, расценивается не как адаптивный механизм снижения метаболической активности на поздних стадиях ХОБЛ [4], а как самостоятельный показатель выживаемости, при этом требуется включение мероприятий по поддержке МТ в программу ведения больных. Продемонстрирована важная роль уменьшения мышечной массы и снижения окислительного метаболизма в мышечной ткани для ухудшения физического состояния, что является очередным доказательством необходимости нутритивной поддержки в дополнение к физическим тренировкам не только на поздних, но и на более ранних стадиях заболевания. Кроме того, появилось понимание важной роли остеопороза, висцерального ожирения и плохого качества питания при прогрессировании ХОБЛ; это превращает питание и нутритивные вмешательства в составную часть ведения болезни — от профилактики до хронической дыхательной недостаточности.

Оценка нутритивного статуса

Для разработки и оценки эффективных превентивных и терапевтических стратегий необходима стратификация больных на особые метаболические фенотипы. Поскольку принято, что МТ и телосложение представляют собой непрерывные показатели, в последнее десятилетие были разработаны четкие критерии фенотипов и должные величины, которые прогнозируют исход и ответ на лечение (табл. 1). Эти различные состояния отражают сложное взаимодействие между эпигенетическими факторами, образом жизни, триггерами заболевания и мышечной, костной и жировой тканью. Многие документы были посвящены индивидуальным метаболическим фенотипам в качестве терапевтической мишени [6, 7]. Членами Рабочей группы разработаны профили нутритивного риска, основанные на проспективной оценке МТ, его изменений и телосложения с учетом существующих метаболических фенотипов ХОБЛ (рис. 1). Такая стратификация нутритивного риска может использоваться в дизайне клинических исследований и ведении конкретных больных. В этом профиле риска использована адаптированная Всемирной организацией здравоохра-

Таблица 1
Метаболические фенотипы
Table 1
Metabolic phenotypes

Метаболический фенотип	Определение	Клинический риск
Ожирение	ИМТ 30–35 кг / м ²	Повышенный кардиоваскулярный риск
Морбидное ожирение	ИМТ > 35 кг / м ²	Повышенный кардиоваскулярный риск Снижение функциональных возможностей
Саркопеническое ожирение	ИМТ 30–35 кг / м ² , ИСМ < 2 SD ниже среднего значения для молодого мужчины или молодой женщины контрольной группы [5]	То же
Саркопения	ИСМ < 2 SD ниже среднего значения для молодого мужчины или молодой женщины контрольной группы	– // –
Кахексия	Непреднамеренное снижение МТ на > 5 % за 6 мес. и ИБЖМ < 17 кг / м ² – для мужчин и < 15 кг / м ² – для женщин	– // –
Прекахексия	Непреднамеренное снижение МТ на > 5 % за 6 мес.	Повышенный риск летального исхода

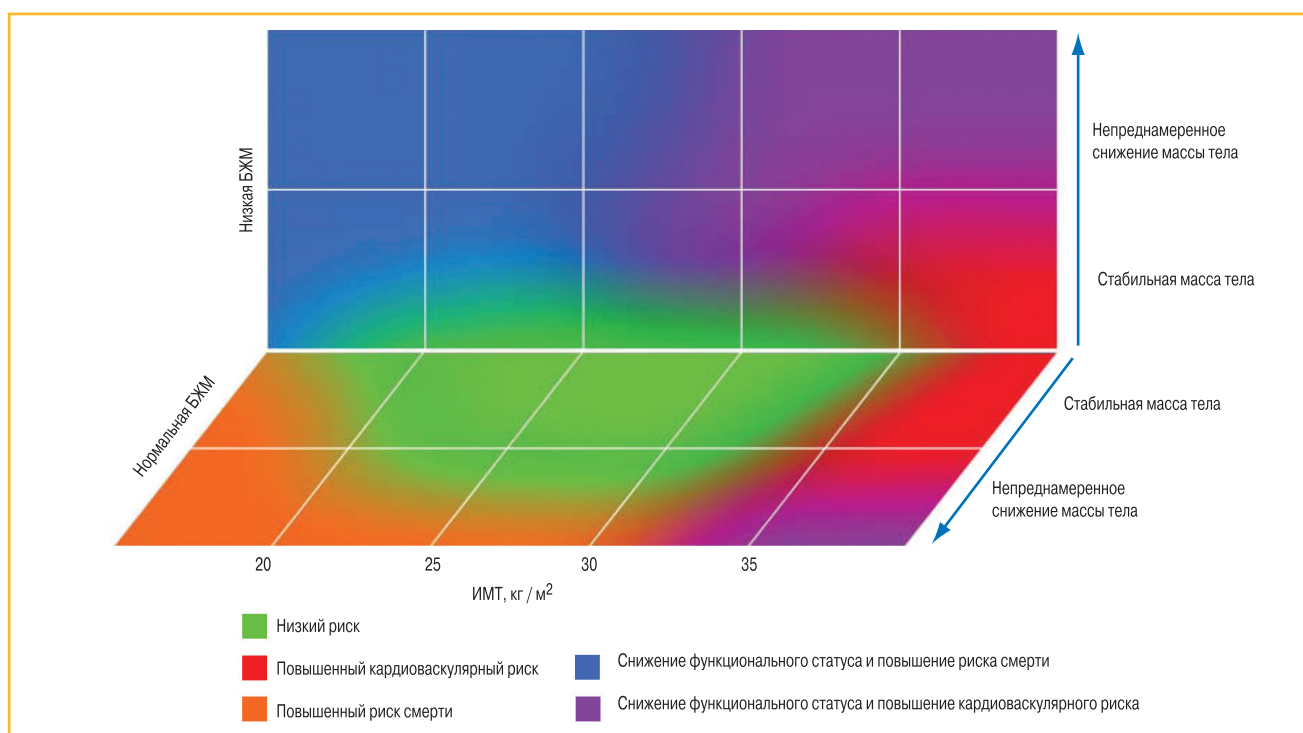


Рис. 1. Стратификация нутритивного риска
Figure 1. Nutritional risk stratification diagram

нения классификация индекса МТ (ИМТ) с учетом минимальной стандартизованной частоты смерти, полученной в недавних популяционных исследованиях [8, 9]. Непреднамеренная потеря МТ > 5 % в течение 6 мес. расценивается как клинически значимая, даже с учетом естественных колебаний МТ. Динамика МТ может прослеживаться при повторных осмотрах пациента, хотя более информативным

считается стандартизованное измерение МТ через регулярные интервалы времени, проводимое самим пациентом или его родственниками. В классификации изменений МТ и ИМТ не учитываются все изменения телосложения, включая жировую массу (ЖМ) и ее распределение, тощую массу и ее распределение, а также минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Телосложение необходимо оцени-

Таблица 2
Измерение параметров телосложения и суррогатные маркеры для экспериментальных и клинических исследований
Table 2
Appropriate measurements of body composition and surrogate markers in research and clinical practice

Параметр	Исследования	Клиническая практика
БЖМ / ЖМ	Разведение дейтерия	DXA, одночастотный биоэлектрический импеданс Антропометрия (сумма 4 кожных складок)
Внутриклеточная масса	Разведение дейтерия в сочетании с разведением брома	Многочастотный биоэлектрический импеданс
Мышечная масса	КТ МРТ Биомаркеры (например, D ₃ -креатин разведение)	DXA Ультразвуковое исследование Биомаркеры (например, индекс креатина / роста) Антропометрия (окружность мышц предплечья)
Абдоминальный жир	КТ	DXA
Абдоминальный висцеральный жир	МРТ	Антропометрия (например, сагиттальный диаметр и / или окружность талии / бедра) Ультразвуковое исследование
Масса и плотность костной ткани		DXA КТ высокого разрешения
Мышечная сила и связанный с ней физический статус	Изокинетическая сила четырехглавой мышцы бедра (Повторная) магнитная стимуляция Тест «встать и пойти» с фиксированным временем (<i>timed up and go</i>), тест с подъемом по лестнице, велоэргометрия	1 попытка максимум Мышечная сила кисти Тест «встать и пойти» с фиксированным временем (<i>timed up and go</i>), тест с подъемом по лестнице

Примечание: КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

вать для того чтобы разграничить низкую и нормальную безжировую массу (БЖМ), определяемую как тощая масса + МПКТ. Соответствующее измерение телосложения и его суррогатных маркеров в экспериментальных и клинических исследованиях представлено в табл. 2. У больных ХОБЛ с нормальной или сниженной МТ индекс БЖМ (ИБЖМ), определяемый как $\text{БЖМ} / \text{рост}^2$, < 10-го перцентиля с коррекцией по возрасту и полу расценивается как патологически низкий, что основано на достоверно установленном неблагоприятном влиянии низкого ИБЖМ на физический статус и выживаемость. Для возрастного диапазона большинства больных ХОБЛ европеоидной расы это соответствует ИБЖМ < 17 кг / м² — для мужчин и < 15 кг / м² — для женщин и является клинически информативным маркером риска для больных ХОБЛ с нормальной или сниженной МТ [10]. Саркопения характеризуется низким индексом скелетных мышц (ИСМ) ($\text{ИСМ} = \text{тощая масса конечностей} / \text{рост}^2$), т. е. эквивалентна или ниже средней величины у здорового человека той же этнической группы в возрасте 20–30 лет минус 2 стандартных отклонения [11]. При саркопии создается дополнительный риск слабости скелетных мышц у значительно числа пожилых людей и лиц с избыточной МТ. Важная разница между диаграммой стратификации риска и обычными шкалами для оценки нутритивного риска, такими как Универсальный метод скрининга недостаточного питания (*Malnutrition Universal Screening Tool* [12]) или Мини-оценка питания (*Mini Nutritional Assessment* [13]), состоит в том, что шкалы преимущественно фокусируются на дефиците питания без учета нарушения телосложения.

Метаболические фенотипы и профили нутритивного риска при ХОБЛ

В крупных популяционных исследованиях последних лет показано, что у некурящих общая частота летального исхода, стандартизованная по возрасту, была минимальной при ИМТ 22,5–24,9 и 20–25 кг / м² [8, 9]. У больных со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной обструкцией ИМТ < 25 кг / м² был стойко связан с более высоким риском летальности по сравнению с больными с избыточной МТ и даже с ожирением [14–16]. Прогностические преимущества повышения ИМТ у больных ХОБЛ, также называемые «парадоксом ожирения», могут быть связаны с непосредственным влиянием жировой ткани на механику дыхания (например, на относительное снижение статических легочных объемов у больных ХОБЛ с ожирением [17]). Однако это может быть проявлением и других, пока неизвестных характеристик болезни, с которыми связаны как риск летальности, так и поддержание ЖМ и / или БЖМ. Более того, пока не до конца ясно, что дает преимущества в выживаемости больных ХОБЛ: избыточный жир или сохранная БЖМ, поскольку низкий ИБЖМ (< 10-го перцентиля) вне зависимости от ИМТ и ЖМ явля-

ется сильным фактором прогноза летального исхода [18]. Распространенность дефицита МТ при ХОБЛ повышается вместе с нарастанием тяжести заболевания [18] и четко связана с эмфиземой [19]. У больных с нормальной или повышенной МТ низкий ИБЖМ подразумевает пропорциональное повышение индекса ЖМ. Кроме этого, ЖМ может перераспределяться из подкожной жировой ткани в висцеральную, что сопровождается нарастанием кардиоваскулярного риска у больных легкой или среднетяжелой ХОБЛ [20]. Больные ХОБЛ с дефицитом МТ или низкой БЖМ более подвержены снижению МПКТ, чем больные с избыточной МТ [21]. Для комбинированного скрининга остеопороза, БЖМ и ЖМ наиболее подходящим методом является DXA. Несмотря на то, что при дифференцировке висцеральной и подкожной абдоминальной ЖМ требуется применение сложных визуализационных методик (КТ, МРТ), клинически значимая оценка может быть сделана по DXA.

Патофизиология патологического телосложения и цели нутритивных вмешательств

Понимание патофизиологии и взаимного влияния потери мышечной массы и ожирения при ХОБЛ необходимо для разработки целенаправленных нутритивных вмешательств при конкретных метаболических фенотипах. Подробный обзор этой патофизиологии данной статьей не предусмотрен. Однако здесь представлено краткое резюме о нарушениях нутритивного статуса и нутритивных вмешательствах. Более подробную информацию о потере массы скелетной мускулатуры при ХОБЛ можно найти в недавно опубликованном документе Американского торакального общества / ЕРО по дисфункции мышц нижних конечностей при ХОБЛ [22].

Потеря ЖМ. Снижение МТ и ЖМ возникает, если расход энергии превышает ее выработку. Пищеварение само по себе представляет собой вид активности, которая может негативно влиять на сатурацию гемоглобина и усиливать одышку у больных тяжелой ХОБЛ [23]. Старение также вносит вклад в снижение потребления пищи при ХОБЛ, обусловленное проявлениями болезни (снижение вкуса, плохое состояние зубов, дисфагия, нарушение жевания и глотания, снижение аппетита или отвращение к еде, социальные проблемы — проживание и питание в одиночестве либо бедность, невозможность самостоятельно принимать пищу) [24]. В то же время анорексия не является основным триггером энергетического дисбаланса при клинически стабильном течении заболевания, поскольку в целом у больных с дефицитом МТ нередко встречаются нормальный аппетит и повышенное потребление пищи [25, 26]. Более того, если нормальным ответом на частичное голодание является снижение скорости метаболизма и угнетение белкового обмена в организме в целом, то теряющие МТ больные ХОБЛ могут иметь повышенные энергетические потребности и ускоренный белковый обмен [27]. Помимо увеличения энергетических затрат на вентиляцию, обусловленных нару-

шением механики дыхания, мышечное сокращение тоже требует большего количества аденозинтрифосфата (АТФ) [28], за счет чего у некоторых больных ХОБЛ снижается энергетическая эффективность нагрузки на нижние конечности [29] и повышаются суточные энергетические потребности [30]. В подтверждение этого увеличение МТ после хирургической редукции объема легких сопровождается улучшением легочной функции и снижением работы дыхания [31]. В совокупности это означает гиперметаболическое состояние, которое может вносить дополнительный вклад в снижение МТ, если потребности в энергии не удовлетворяются полностью, и стать причиной усиленного восполнения калорий, направленного на сохранение или увеличение ЖМ. Боязнь побочных эффектов углеводных пищевых добавок при ХОБЛ вначале была связана с повышением продукции углекислого газа в результате окисления углеводов, что может создавать дополнительную нагрузку на вентиляцию, однако в последующих исследованиях это не подтвердилось и наблюдалось только после переедания [32]. Практически такая ситуация вряд ли возможна при пероральном питании, особенно у людей с плохим аппетитом, и этих осложнений можно легко избежать при частом дробном питании малыми порциями.

Потеря мышечной массы. Мышечная масса определяется балансом между синтезом и разрушением мышечного белка. Существуют доказательства повышенной скорости деградации мышечного белка у кахектичных больных ХОБЛ с низкими ИМТ и ИБЖМ [33]. При анализе эффекторных механизмов деградации белка выявлено стойкое повышение компонентов протеасомы 26S системы убиквитина [34] и усиление аутофагии [35]. Наоборот, дистальная регуляция синтеза белка (уровень экспрессии инсулиноподобного ростового фактора I и фосфо-*Akt*) остается преимущественно неповрежденной [34]. Для исключения любых нарушений регуляции синтеза белка (например, реакции на триггеры катаболизма) у больных ХОБЛ необходимы дальнейшие исследования. Однако если предположить, что таковые нарушения отсутствуют [36], при стимуляции более проксимальных стадий синтеза белка с помощью нутритивных вмешательств для уравнивания усиленного протеолиза мышечная масса может сохраниться даже в условиях повышенного белкового обмена у кахектичных больных. Нутритивные вмешательства, направленные на обеспечение достаточного количества аминокислот для поддержания белкового синтеза, могут вызвать компенсаторный ответ на регулирующие протеолиз сигналы, что, очевидно, приведет к положительному энергетическому балансу [36]. Белковый синтез зависит от концентрации аминокислот в крови. У больных ХОБЛ с низкой БЖМ концентрация длинноцепочечных аминокислот в плазме крови снижена по сравнению с контрольными лицами соответствующего возраста [37]. Хорошо известно, что длинноцепочечные аминокислоты, особенно лейцин, способны стимулировать синтез мышечно-

го белка. Экстракция питательных веществ, особенно аминокислот, из пищи в тонком кишечнике оказывает важное влияние на их способность поступать в периферические ткани и, следовательно, на потребности всего организма в аминокислотах. У саркопенических больных ХОБЛ была обнаружена низкая висцеральная экстракция, что, возможно, связано с усиленным анаболическим ответом на белковую пищу [38] и нарушением функции тонкого кишечника [39]. Пищевые добавки с соевым белком, содержащим длинноцепочечные аминокислоты, у больных ХОБЛ еще больше смещают межорганный метаболизм в пользу мышечной ткани [40]. Для изучения того, насколько анаболический потенциал высококачественного белка уменьшается в условиях хронической дыхательной недостаточности или кахексии при эмфизематозном фенотипе, требуются дальнейшие исследования, поскольку у таких больных белковый обмен замедляется после острой нагрузки [41]. В скелетных мышцах больных ХОБЛ неоднократно было продемонстрировано усиление окислительного стресса. При биопсии мышечной ткани выявлена активация сигнальных путей FOXO, MAPK и NF- κ B, чувствительных к окислительному стрессу и участвующих в регуляции мышечной массы. MAPK и NF- κ B также активируются воспалением: инфильтрация воспалительными клетками и экспрессия провоспалительных цитокинов действительно выявлена в некоторых исследованиях. Таким образом, эти катаболические регуляторные механизмы (или активирующие триггеры, такие как окислительный стресс и воспаление) могут быть подходящими объектами для нутритивных вмешательств [34].

Снижение МПКТ. Остеопороз — это болезнь скелета, которая характеризуется низкой костной массой и ухудшением микроархитектоники костной ткани с повышением хрупкости кости и, таким образом, подверженностью переломам [42]. Переломы бедренной кости, непосредственно связанные с падениями, становятся причиной госпитализаций, при этом повышается летальность. Переломы позвонков чаще бывают бессимптомными и, скорее всего, возникают на фоне повседневной активности, такой как наклоны туловища и подъем груза. У больных ХОБЛ при переломах позвонков и ребер может усиливаться кифоз, что ухудшает подвижность реберного хряща и еще больше снижает легочную функцию. ХОБЛ и остеопороз нередко сопутствуют друг другу. Распространенность остеопороза при ХОБЛ составляет 5–60 % в зависимости от используемого метода диагностики, популяции больных и тяжести заболевания [43]. Одной из причин такой взаимосвязи являются общие факторы риска, такие как старение, курение, дефицит МТ, саркопения, физические или функциональные ограничения. Кроме того, системное воспаление, прием системных стероидов и высокая распространенность дефицита витамина D, которые нередко наблюдаются при тяжелой ХОБЛ, также вносят свой вклад в дальнейшее снижение массы костной и мышечной ткани [43, 45].

В наблюдательных исследованиях показано, что эмфизема представляет собой особый фенотип, связанный с мышечно-скелетными нарушениями, но механизм, лежащий в основе этого явления, пока неясен [46–48]. Костная ткань непрерывно обновляется в течение всей жизни человека. После достижения пиковой массы костной ткани в возрасте 25–30 лет формирование костной ткани уступает ее резорбции с ежегодной потерей 0,5–1,0 %. На клеточном уровне ремоделирование и обновление костной ткани заключается во взаимодействии между остеобластами, клетками, вырабатывающими остеоидный белковый матрикс, который впоследствии минерализуется, и остеокластами, которые абсорбируют костную ткань и высвобождают кальций из депо. Это взаимодействие тесно регулируется NF-κB и его лигандами (активатор рецептора NF-κB (система RANK / RANK лиганда (RANKL)), экспрессируемые на поверхности клеток обоих типов. Ключевую роль в регуляции гомеостаза костной ткани и кальция играет витамин D, но и другие факторы, в т. ч. некоторые провоспалительные цитокины также участвуют в этом процессе. Низкий уровень 25-гидроксивитамина D (25-OHD) стимулирует продукцию паратиреоидного гормона, который через активацию системы RANK / RANKL активирует резорбцию кости остеокластами, высвобождение кальция и последующую стабилизацию уровня кальция в крови [49]. В разных популяциях больных показана достоверная взаимосвязь между низким уровнем 25-OHD и МПКТ, в т. ч. у больных ХОБЛ [45, 50]. Низкий уровень 25-OHD также связан с мышечной слабостью и повышенным риском падений, поэтому достаточное поступление витамина D и кальция наряду с изменением образа жизни (увеличение физической активности, проведение большего количества времени вне дома, отказ от курения, ограничение употребления алкоголя) по-прежнему составляет основу всех превентивных и терапевтических стратегий остеопороза [51].

Ожирение. У больных с поздними стадиями заболевания наиболее частой причиной смерти становится дыхательная недостаточность, при этом саркопения и кахексия являются важными факторами риска. Напротив, при легком и среднетяжелом течении болезни основной причиной смерти являются ишемические сердечно-сосудистые заболевания, при которых ожирение расценивается как значимый фактор риска, связанный с образом жизни [52]. Растет объем доказательств того, что жировая ткань у больных ХОБЛ как при абсолютном, так и при относительном ее преобладании вносит существенный вклад в системное воспаление [53]. Абдоминальный висцеральный жир теснее коррелирует с кардиоваскулярным риском, чем подкожный жир, что может быть связано с более высокой активностью воспаления. У больных легкой или среднетяжелой ХОБЛ без ожирения жир перераспределяется в сторону увеличения абдоминального висцерального жира по сравнению с контрольными пациентами, несмотря на сопоставимую общую ЖМ [20]. Пока неясно, в ка-

кой степени это перераспределение отражает нездоровый образ жизни или связано с самим заболеванием, либо эти факторы действуют синергично [54]. У больных ХОБЛ с ожирением более выражена одышка в покое и хуже общее состояние здоровья, чем у больных с нормальной МТ [17]. Сочетанное влияние ХОБЛ и ожирения на переносимость физической нагрузки, вероятно, зависит от типа нагрузки (поднятие тяжестей по сравнению с другими нагрузками). Если по сравнению с больными ХОБЛ без ожирения у больных ХОБЛ с ожирением пиковая нагрузка на велоэргометре сохранна, а одышка при этом значительно ниже, то расстояние, пройденное в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ), у них снижено в большей степени, а степень усталости при ходьбе выше [55]. Влияние мероприятий по снижению МТ на ожирение, функциональный статус и системное воспаление у больных ХОБЛ пока не изучалось систематически. Хотя основной проблемой в популяции с высоким риском является стабилизация МТ после короткого периода его снижения, даже при небольшом снижении МТ может уменьшиться риск сердечно-сосудистых заболеваний благодаря улучшению распределения жира в организме [56]. Сочетание диетических рекомендаций с аэробными нагрузками может еще более эффективно повлиять на эту проблему, поскольку аэробные нагрузки повышают чувствительность к инсулину, стимулируют митохондриальный биогенез в скелетных мышцах и способствуют уменьшению массы висцерального жира [54]. Однако доступность и эффективность такого подхода у больных с поздними стадиями ХОБЛ может быть ограничена за счет вентиляционных нарушений. Альтернативным или дополнительным подходом могут быть биоактивные пищевые добавки (полифенолы, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и витамин B₃), которые предлагаются для активации метаболизма митохондрий мышечной ткани и ограничения эктопической аккумуляции жира [57], но при такой терапии у больных ХОБЛ требуются соответствующие клинические исследования.

Обострения ХОБЛ. Потеря МТ и мышечной и костной ткани могут инициироваться или усиливаться при тяжелых обострениях ХОБЛ, требующих госпитализации, в связи с односторонним действием разных катаболических стимулов, включая дефицит питания [58], низкую физическую активность [59], гипоксию, воспаление [60] и прием системных глюкокортикостероидов [61]. Более того, в определенные периоды необходимость восполнения энергетических затрат может сталкиваться с практическими проблемами адекватного питания, связанными с одышкой или некоторыми видами лечения, например неинвазивной вентиляцией легких. Помимо этого, при ухудшении ответа на нервную регуляцию регенерации мышц и синтез белка может замедлиться выздоровление и повыситься риск повторных госпитализаций [62]. В острой фазе обострения у пациентов нередко снижается аппетит и потребление пищи; в то же время в сыворотке крови повышается уровень регулирующего аппетит гормона лепти-

на и провоспалительных цитокинов [58, 60]. После скрининга нутритивного риска и ранних вмешательств на уровне первичного звена следующим шагом в подробной оценке нутритивного статуса и более длительном нутритивном контроле является стационарное лечение, поскольку госпитализация — период повышения нутритивного риска, при этом может потребоваться интенсивная нутритивная терапия [63]. Влияние таких интенсивных режимов на клинический исход и патогенетические механизмы пока не установлено.

Питание и пищевые добавки

Благодаря тому, что питание необходимо всегда и всем и что любая пища вызывает многочисленные метаболические эффекты, рандомизированные клинические исследования в этой области сталкиваются со специфическими трудностями. По своей природе некоторые такие проблемы трудноразрешимы, например, создание плацебо или использование «слепого» дизайна применительно к питанию. В связи с многочисленными метаболическими эффектами питательных веществ выбор основного конечного показателя и расчет размера выборки больных представляются особенно проблематичными. Нутритивные исследования отдельных продуктов также сложны, поскольку любой пищевой продукт состоит из множества компонентов, взаимодействующих между собой.

Лечение потери МТ при ХОБЛ. Больной с отрицательным энергетическим балансом и снижением МТ нуждается в повышенном поступлении энергии в организм, поскольку при ХОБЛ дополнительное снижение энергетических затрат крайне нежелательно. Соответствующее питание, богатое энергией и белком, пациент должен получать дробно маленькими порциями, распределенными в течение всего дня [64]. Такая энергетическая и белковая диета нередко содержит больше жиров (45 % общей энергии), чем это рекомендуется для здоровых лиц. Благодаря высокому содержанию жиров необходимо обращать внимание на качество жира, особенно на выбор жира, используемого при приготовлении пищи, чтобы минимизировать содержание насыщенных жирных кислот. В целом рекомендуется, чтобы белок составлял 20 % от общей энергетической ценности пищи. Для повышения содержания энергии и белка в пище можно использовать концентрированные продукты [65]. Диетологи могут разработать диеты, обогащенные энергией и белком, с учетом пищевых привычек конкретного пациента, его образа жизни, симптомов, вкусовых предпочтений. При низкой энергетической ценности пищи трудно восполнить потребность в витаминах, минералах и микроэлементах. Если потребности в питательных веществах не получается удовлетворить с помощью нормальной пищи и напитков, можно применять пероральные пищевые добавки (порошки, пудинги или жидкости) в дополнение к обычному питанию.

Несмотря на то, что цель нутритивной поддержки (повышение энергетических ресурсов и усиление син-

теза мышечного белка у больного ХОБЛ со сниженной МТ) очевидна, рандомизированные клинические исследования, в которых изучалась клиническая эффективность такой терапии, были некрупными, и при первоначальном метаанализе выявлен небольшой эффект такой терапии. Недавно был обновлен обзор *I.M.Ferreira et al.* библиотеки *Cochrane* [66], теперь он включает 17 исследований ($n = 632$), участники которых получали нутритивную поддержку ≥ 2 нед. (рис. 2, 3). Были суммированы измерения каждого показателя, сделанные в конце лечения, и их динамика от исходного уровня (баллы). В обновленном обзоре оценены полученные доказательства по системе GRADE [89] (риск систематических ошибок в проанализированных исследованиях, разнонаправленность результатов, косвенность доказательств, неточность данных и возможные публикационные искажения). Накопление объема доказательств дает более четкую картину эффектов нутритивной поддержки в целом и ее влияния на специфические подгруппы больных ХОБЛ. При использовании доказательств среднего качества (что обусловлено смешанным риском искажений) показано, что нутритивная поддержка позволяет увеличить массу тела у больных ХОБЛ, особенно с дефицитом МТ. Это было продемонстрировано с помощью 2 суммарных расчетных показателей — постинтервенционной и динамической балльной оценки. Только динамическая балльная оценка увеличения МТ во всей популяции (больные с нормальной и сниженной МТ) была достоверной, но у гипотрофичных больных получена достоверная прибавка МТ независимо от использованного метода оценки. У больных ХОБЛ с дефицитом МТ получено достоверное улучшение антропометрических показателей (БЖМ, окружности мышц плеча, кожной складки над трехглавой мышцей) (см. рис. 3), 6-МШТ, силы дыхательных мышц (максимального инспираторного и экспираторного давления) и качества жизни, оцененного по Респираторному вопроснику клиники Св. Георгия). Повышение показателей 6-МШТ у больных тяжелой ХОБЛ достигло минимальной клинически значимой разницы [90, 91]. Качество доказательств относительно других параметров эффективности низкое в основном из-за многочисленных рисков искажений и неточности данных (малое число исследований). Это означает, что по результатам новых исследований весьма вероятно изменится уверенность в этих эффектах и могут быть получены другие результаты. Целесообразно проведение многоцентрового исследования III фазы.

P.F.Collins [92, 93] недавно опубликованы 2 метаанализа различных методов увеличения МТ у больных ХОБЛ. В анализ не включены все сходные работы, но полученные результаты во многом совпали с результатами обзора *Cochrane*, в т. ч. показано достоверное положительное влияние общей энергетической ценности пищи и силы мышц верхних конечностей и четырехглавой мышцы бедра.

Таким образом, по результатам последних систематических обзоров и метаанализов показано, что

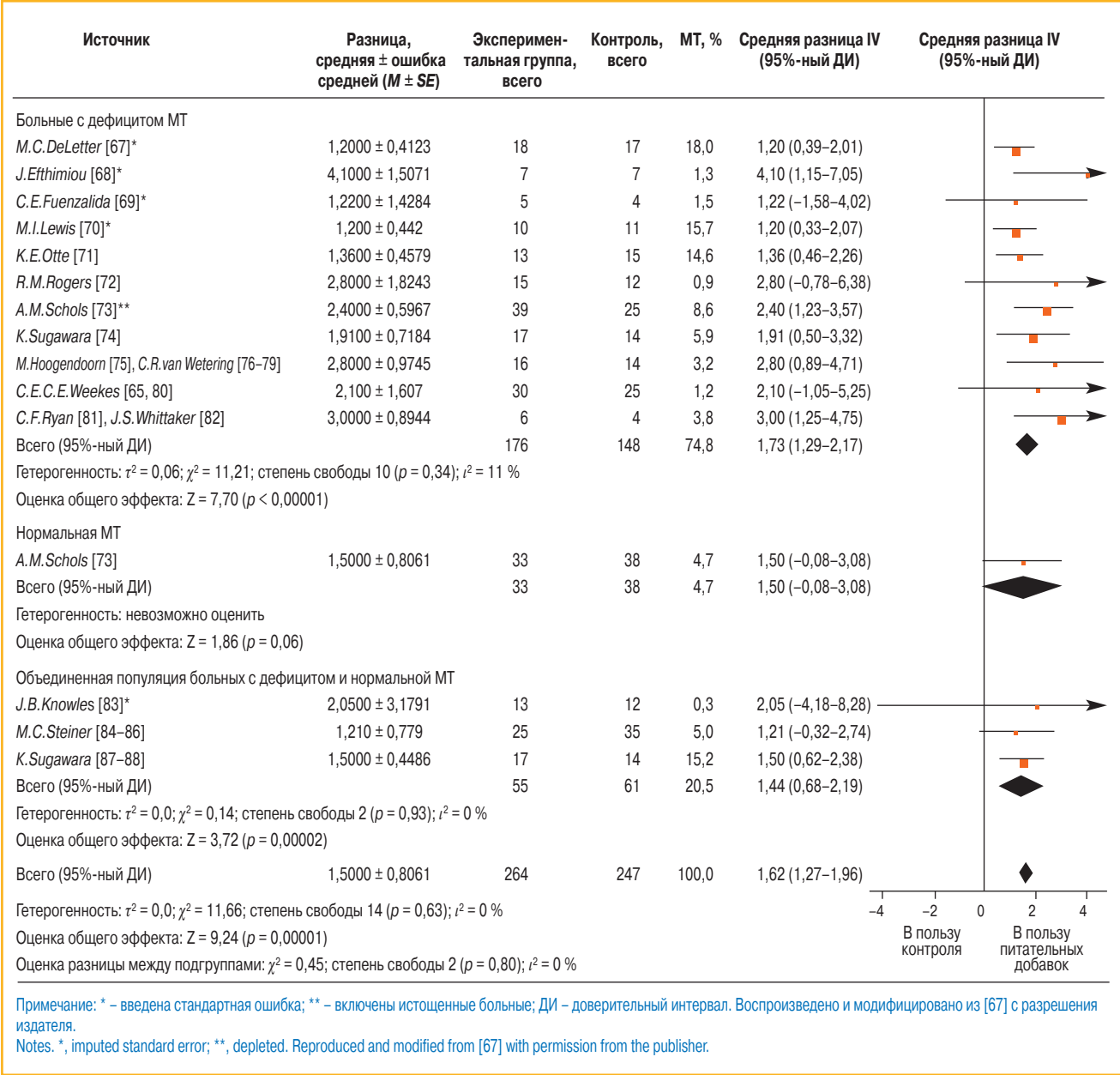


Рис. 2. Сравнение пищевых добавок и плацебо либо обычного питания с изменением МТ (кг) в качестве конечного показателя
Figure 2. Forest plot of comparison between nutritional supplementation and placebo or usual diet with change in weight (kg) as the outcome

при ведении больных ХОБЛ с дефицитом МТ могут использоваться пищевые добавки. В 5 из 17 исследований, включенных в обновленный метаанализ [66], особенно в исследованиях, в которых использовалась БЖМ в качестве конечного показателя, пищевые добавки сочетались с физическими нагрузками. Представляется вероятным, что эффект пищевых добавок повышается до максимального при сочетании их с физическими нагрузками, хотя по данным современной литературы нельзя четко разграничить влияние питания и физических нагрузок; этот вопрос может стать предметом будущих исследований.

Питание как эргогенная терапия. Роль питания в повышении функционального статуса давно определена для спортсменов. Существуют доказательства того, что при адекватном содержании углеводов и белков в пищевом рационе (в зависимости от вида спорта) улучшается функциональный статус [94]

и что некоторые отдельные питательные вещества, например: креатин, ПНЖК, нитраты, также могут улучшать функциональный статус [95–98]. Поддержание функционального статуса является ключевой терапевтической целью при ХОБЛ. Таким образом, существует теоретическая база для применения пищевых добавок с целью улучшения функционального статуса или повышения результата физических тренировок, эффективность которых при ХОБЛ хорошо доказана с клинической и физиологической точек зрения. При ХОБЛ эффективны аэробные физические тренировки, но остается неясным, насколько этот эффект сравним с эффектом физических тренировок у здоровых лиц соответствующего возраста. Более того, мышцы нижних конечностей больных ХОБЛ характеризуются снижением доли мышечных волокон I типа, что связано с уменьшением уровня маркеров окислительного метаболизма

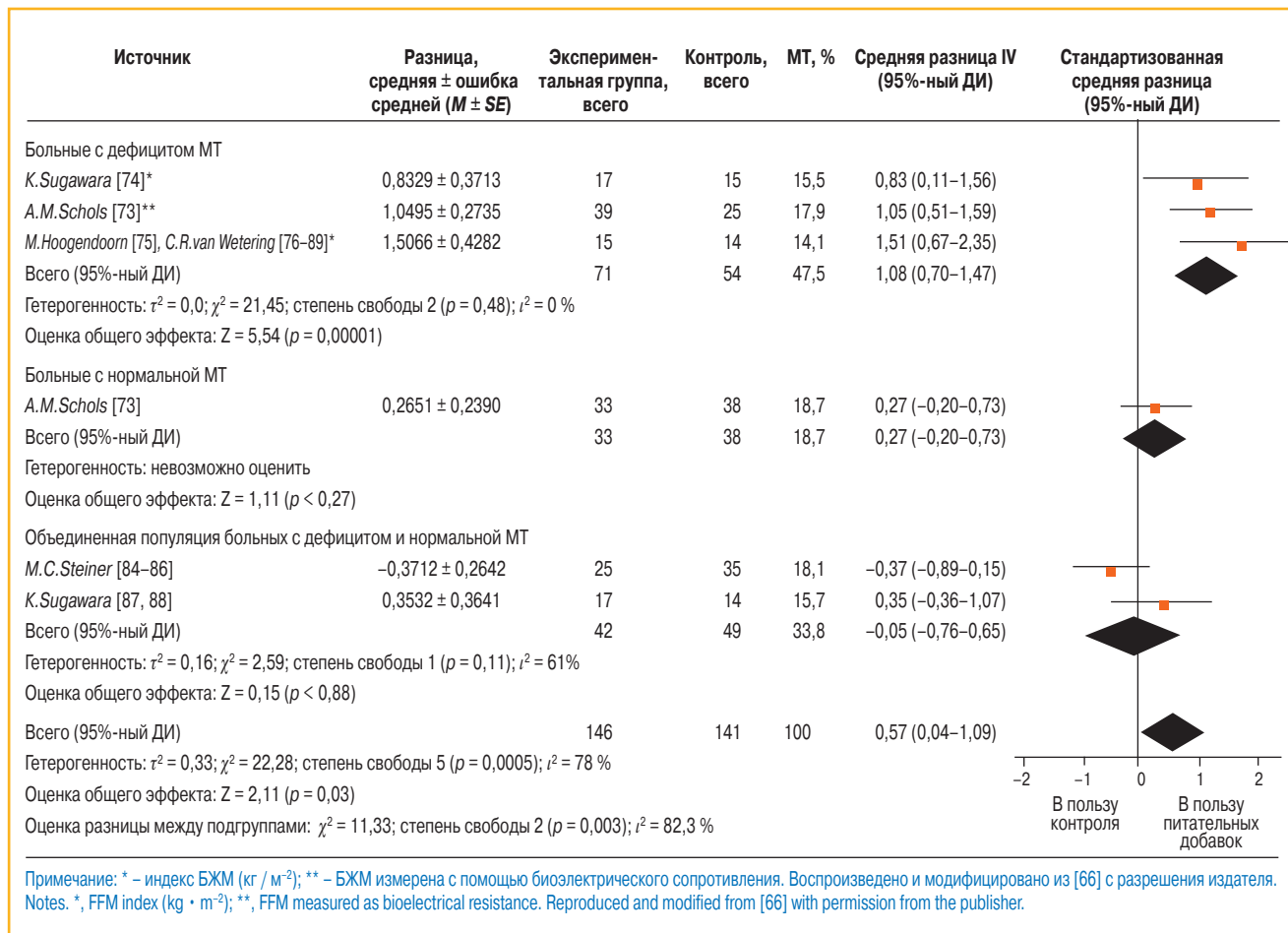


Рис. 3. Сравнение питательных добавок и плацебо либо обычного питания с изменением БЖМ (кг) в качестве конечного показателя [66]
Figure 3. Forest plot of comparison between nutritional supplementation and placebo or usual diet with change in fat-free mass (FFM) (kg) as the outcome

в мышечной ткани и пищевых регуляторов клеточной энергетики (например, коактиватора I рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR)- γ , аденозинмонофосфат-активируемой киназы и сиртуинов) [99]. Эти наблюдения подтверждают целесообразность усиления физических тренировок с нутритивной поддержкой, хотя число исследований, в которых изучалось влияние нутритивной терапии на физическую работоспособность или тренировки при ХОБЛ, очень мало [96]. К такой нутритивной терапии относятся различные обогащенные углеводами и жирами пищевые добавки [85], незаменимые аминокислоты [100], белок молочной сыворотки (богатый аминокислотами с разветвленной цепью) [88], креатин [101–103] и ПНЖК (природные лиганды PPAR) [104]. Литература по этому вопросу отличается значительной гетерогенностью, касающейся методов нутритивного вмешательства, участвовавшей в исследовании популяции и показателей эффективности физической нагрузки. Многие исследования имеют недостаточную мощность, большинство являются одноцентровыми. В ранних исследованиях, в которых использовались обогащенные жирами пищевые добавки, не получено преимуществ в группах нутритивной поддержки, но в последующих исследованиях, в которых применялись обогащенные углеводами пищевые добавки и ПНЖК, показано, что у отдельных

больных они могут усиливать эффект физических тренировок [85, 104].

В небольших пилотных исследованиях был показан эффект белка молочной сыворотки и карнитина, но эти исследования имели недостаточную статистическую мощность для обобщающих заключений. В этих исследованиях изучался эффект добавления креатина в рацион больных ХОБЛ в период физических тренировок, однако стойкого положительного результата не получено, что было отмечено в последующем систематическом обзоре и мета-анализе [105]. У больных ХОБЛ без дефицита MT в целом при добавлении белков и углеводов после резистивной нагрузки не наблюдалось усиления функционального и молекулярного ответа [106]. Вопрос, может ли нутритивная поддержка усилить функциональный результат физической тренировки и легочной реабилитации, остается открытым.

Экономическая эффективность. Консультации по вопросам нутрициологии и применение пищевых добавок конкурируют с другими видами лечения на бюджетные средства, отпускаемые на здравоохранение, поэтому важно оценить экономическую эффективность этих вмешательств. Данные об экономической составляющей такого лечения при ХОБЛ отсутствуют. В то же время в многочисленных исследованиях сообщается о взаимосвязи между нутри-

тивным статусом и использованием ресурсов здравоохранения, что основано, в первую очередь, на данных госпитализаций больных по поводу обострений ХОБЛ или факторах прогноза таких госпитализаций. В исследованиях показано, что больные ХОБЛ с дефицитом МТ с высокой вероятностью будут дольше находиться в стационаре [107, 108], чаще госпитализироваться повторно [62, 109] и использовать больше ресурсов здравоохранения [110] по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной МТ. Влияние пищевых добавок на потребность в ресурсах здравоохранения и / или стоимость лечения ХОБЛ изучалось в 3 рандомизированных контролируемых исследованиях [65, 76, 111]. В 2 из них не выявлено разницы в частоте госпитализаций, хотя весьма вероятно, что в этих исследованиях длительность наблюдения (≤ 6 мес.) была слишком короткой, чтобы выявить такой эффект. В единственном полноценном экономическом исследовании с заранее спланированным анализом подгрупп в рамках 24-месячной Междисциплинарной программы амбулаторного ведения ХОБЛ, в котором сравнивалась нутритивная реабилитация с обычным лечением больных ХОБЛ с низкой мышечной массой, не получено существенного снижения стоимости стационарного лечения [76]. Средние суммарные затраты на 1 больного с ХОБЛ и без таковой через 2 года составили 12 830 евро в группе нутритивной реабилитации и 14 025 евро – в группе обычного лечения, что дало экономии в 1 195 евро (95%-ный ДИ – (–7 905)–5 759). По сравнению с группой обычного лечения стоимость госпитализаций в группе нутритивной реабилитации достоверно снизилась на 4 724 евро (95%-ный ДИ – (–7704)–(–1734)). Из-за небольшого размера экономии соотношение стоимость / эффективность не подсчитано. Очевидна необходимость в дополнительных исследованиях экономической эффективности нутрициологических консультаций и нутритивной поддержки для решения о возможности страхового возмещения больным ХОБЛ затрат на такое лечение. Одним из традиционных путей решения этой проблемы является проведение рандомизированных клинических исследований с изучением дополнительных затрат и преимуществ от применения пищевых добавок в дополнение к обычной терапии. Поскольку стандартная терапия ХОБЛ включает комбинированные программы легочной реабилитации либо программы ведения больных, которые почти всегда содержат консультации по питанию, новые исследования должны фокусироваться на оценке дополнительной стоимости пероральных пищевых добавок или долговременного консультирования по вопросам питания. Учитывая отсутствие в настоящее время каких-либо данных об экономической эффективности, в такие исследования можно отбирать больных из разных целевых групп, в т. ч. с терминальными стадиями ХОБЛ, как с потерей мышечной массы и потерей МТ (кахексией), так и больных со стабильной МТ и сниженной мышечной массой (саркопенией). Кроме того, необходимы данные о долговременной

взаимосвязи между динамикой факторов риска снижения МТ, ИТМ и ИБЖМ и риском обострений и госпитализаций при ХОБЛ. Такие данные можно получить из наблюдательных исследований и использовать в исследованиях экономической эффективности для моделирования отдаленного влияния изменений МТ, ИМТ, ИБЖМ на состояние здоровья, потребность в ресурсах здравоохранения и стоимости лечения. Последнее особенно важно, т. к. затраты на нутритивную поддержку у саркопенических больных ХОБЛ будут предшествовать наступлению эффекта от нутритивных вмешательств.

Качество питания и дефицит питательных веществ

У больных ХОБЛ присутствует дефицит витамина D и недостаток витаминов с антиоксидантной активностью (витамины А, С и Е). Витамин D играет важную роль в гомеостазе костной ткани и кальция, но его эффекты могут выходить за пределы костного метаболизма и включать противовоспалительное, противоинфекционное и противоопухолевое действие, а также улучшение нервно-мышечных процессов [112]. Уровень витамина D в организме определяется по сывороточной концентрации 25-ОНD – предшественника активного гормона. В общей популяции концентрация витамина D является самостоятельным фактором прогноза общей летальности, инфекций верхних дыхательных путей и легких. При ХОБЛ данные о корреляции уровня 25-ОНD со снижением легочной функции, инфекционными обострениями и мышечной функцией неоднозначны [113–116]. Метаболизм витамина D определяется синтетической функцией кожи, длительностью пребывания на солнце (воздействием ультрафиолета), генетическими особенностями ключевых ферментов, участвующих в его регуляции, и потреблением витамина D с пищей. При ХОБЛ дефицит витамина D нередко возникает из-за старения кожи, вызванной курением, снижения активности вне дома и низкого качества питания. С учетом международных пороговых концентраций дефицит витамина D (уровень 25-ОНD < 20 нг / мл) очень распространен при ХОБЛ и повышается вместе с нарастанием тяжести болезни. Активно обсуждается гипотеза, что такой дефицит может вносить вклад в патогенез заболевания, но в последних проспективных эпидемиологических исследованиях дефицит витамина D связан с увеличением распространенности ХОБЛ и более быстрым снижением легочной функции [117]. Более частая встречаемость дефицита витамина D на поздних стадиях ХОБЛ и у больных со снижением МТ позволяют предположить, что в этих популяциях больных целесообразно проводить скрининг для активного выявления дефицита витамина D. Это поможет выделить категорию больных, нуждающихся в пожизненном дополнительном приеме витамина D, для которых доказано положительное влияние такого лечения на костную ткань и профилактику падений, особенно в сочетании с приемом кальция. Суточная потребность в витамине D меняется с возрастом, но в целом доста-

точной считается доза 800 МЕ + 1 г кальция в сутки. Возможность приема более высоких доз для достижения других эффектов (влияния на снижение легочной функции и обострения ХОБЛ) требует дальнейшего изучения [118].

Недостаточное потребление свежих фруктов и овощей может привести к дефициту витаминов с антиоксидантными свойствами. Напротив, при длительном приеме витамина Е снижается риск ХОБЛ [119], однако доказательства влияния приема витаминов на клинические исходы ХОБЛ отсутствуют. Поскольку курение и воспаление в дыхательных путях вызывают значительный окислительный стресс, снижение антиоксидантной емкости организма может негативно влиять на течение ХОБЛ. В крупных популяционных эпидемиологических исследованиях показано, что сбалансированное питание связано с более сохранной легочной функцией, более медленным ее снижением и уменьшением риска ХОБЛ [120–122]. Более активное потребление пищевых волокон неизменно сопровождается снижением риска ХОБЛ, стабилизацией легочной функции и уменьшением выраженности респираторных симптомов [123]. В 3 исследованиях сообщается о взаимосвязи между частым или обильным потреблением копченого мяса и повышением риска развития ХОБЛ [120, 124, 125]. В одном из недавних исследований эта взаимосвязь распространилась на течение заболевания: показано, что обильное потребление копченого мяса больными ХОБЛ сопровождается более высоким риском повторных госпитализаций [126]. Наконец, при ХОБЛ часто возникает дефицит железа, хотя это редко оценивается в клинической практике. Дефицит железа может быть связан с несколькими факторами, в т. ч. с системным воспалением, нарушением всасывания железа в кишечнике, почечной недостаточностью (в результате сопутствующего хронического заболевания почек или сахарного диабета) и приемом лекарственных препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и глюкокортикостероиды [127]. В целом доказательства свидетельствуют, что хорошо сбалансированное питание с достаточным потреблением свежих фруктов и овощей имеет явные преимущества у больных ХОБЛ не только в плане воздействия на легкие, но и благодаря его положительному влиянию на метаболический и кардиоваскулярный риск.

Питание как часть комбинированного ведения болезни

Нутритивные вмешательства у больных ХОБЛ с дефицитом МТ изучались либо как монотерапия, либо как дополнение к физическим тренировкам, нередко в контексте легочной реабилитации. Эффективность пищевых добавок можно усилить дополнительными вмешательствами, включая отказ от курения, коррекцию гипоксемии и / или гиперкапнии с помощью длительной кислородотерапии и / или неинвазивной вентиляции легких, снижения статической и динамической гиперинфляции с по-

мощью длительно действующих бронходилататоров или хирургической редукции объема легких, назначения андрогенов либо коррекции гипогонадизма, либо стимуляции анаболизма мышц. В 2 исследованиях продемонстрированы возможности комбинированной реабилитационной программы, состоящей из пищевых добавок, андрогенов и физических тренировок, по улучшению клинических исходов и даже выживаемости больных с поздними стадиями ХОБЛ и сниженной МТ [73, 128]. Долговременные исследования комбинированной терапии, в которых было бы показано, что ее компоненты действительно способны существенно влиять на снижение МТ, мышечной массы и уровня летальности и улучшать течение болезни, не проводились. Попытки предотвратить или корректировать снижение МТ при обострениях ХОБЛ весьма скудны и фактически только в 1 плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании была доказана доступность и эффективность пищевых добавок у госпитализированных больных ХОБЛ для поддержания энергетического баланса и повышения потребления белка [58]. Тактика нутритивной поддержки у больных ХОБЛ, не отвечающих на терапию пероральными пищевыми добавками, не изучалась.

«Розовые пыхтельщики» и «синюшные отечники»: пересмотр фенотипов

В 1968 г. *G.F. Filley et al.* [4] в клинические характеристики 2 противоположных типов больных с терминальными стадиями ХОБЛ включено описание телосложения: эмфизематозный («розовые пыхтельщики») и бронхитический типы («синюшные отечники»). Эта классификация была расширена за счет сопутствующих заболеваний, в итоге сформированы 3 метаболических фенотипа (рис. 4), иллюстрирующие влияние (эпигенетических факторов, образа жизни и легочных триггеров на мышечную, костную и жировую ткань, а также связанный с ними функциональный и кардиоваскулярный риск. На рис. 4 также показана необходимость в комбинированном подходе к терапии. Метаболические фенотипы основаны на существующих научных доказательствах, но вполне возможно, что в ближайшем будущем будут обновлены. В дополнительных онлайн-материалах (www.ersjournals.com) представлены 3 клинических случая этих метаболических фенотипов как помощь в клинической диагностике и практике.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- нутритивный статус является важной детерминантой исходов ХОБЛ;
- нутритивный риск можно оценить при долговременном мониторинговании МТ и параметров телосложения;
- распространенность дефицита витамина D в питании весьма высока при ХОБЛ и может быть включена в скрининг нутритивного риска;

- разные профили нутритивного риска связаны с разными метаболическими фенотипами ХОБЛ, что может использоваться при консультировании больных;
- нутритивные вмешательства могут быть эффективными у больных ХОБЛ со сниженной МТ (на основании обзора *Cochrane* [66]) и, воз-

можно, более эффективными — при сочетании с программами физических тренировок;

- для страхового возмещения затрат на нутритивные вмешательства необходимы доказательства их экономической эффективности, что облегчит доступность этих вмешательств для больных;

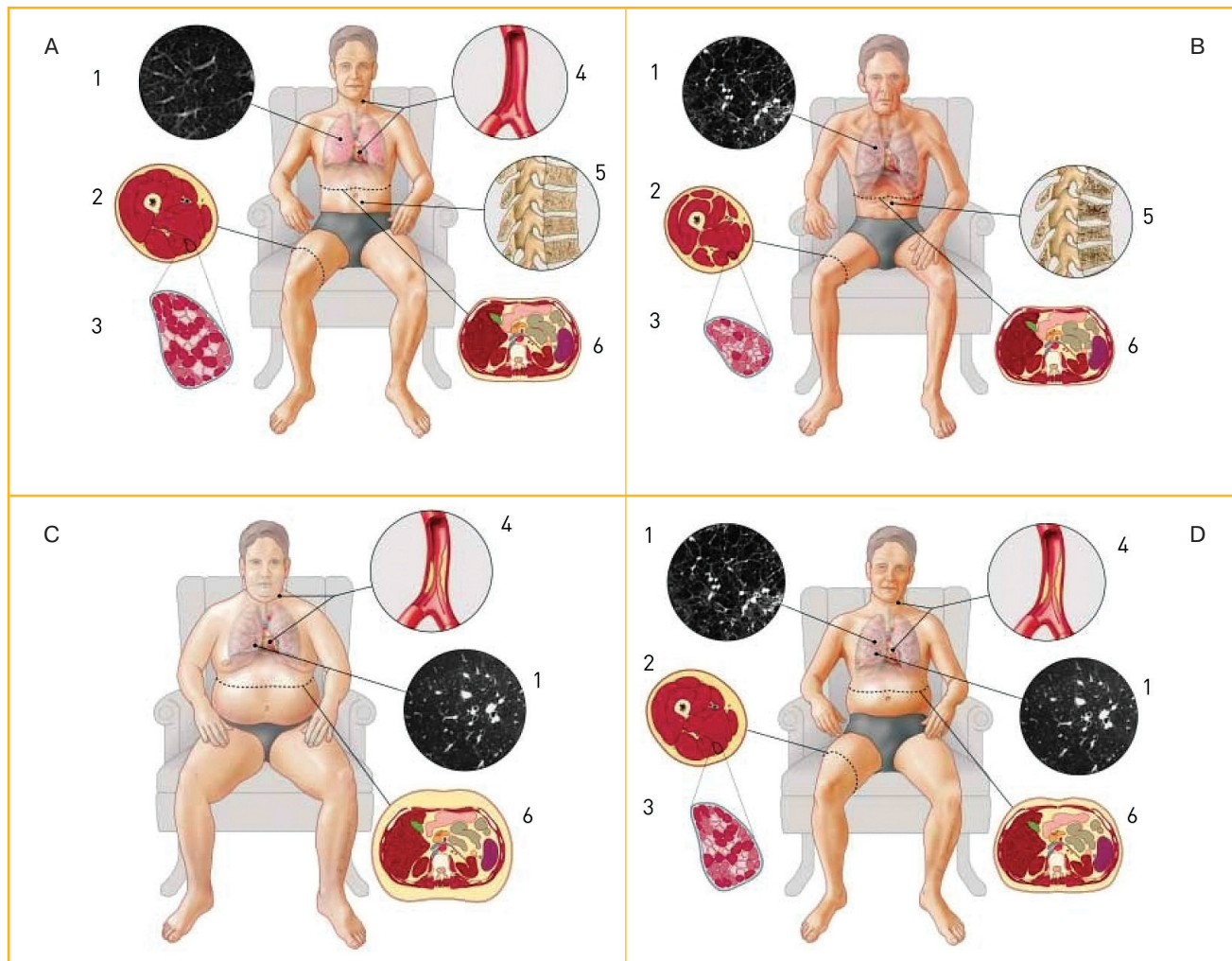


Рис. 4. Патологические метаболические фенотипы и связанный с ними нутритивный риск при ХОБЛ: А — здоровые (контроль) с: 1) нормальной КТ легких высокого разрешения; 2) графическое представление МРТ четырехглавой мышцы (красный) и ЖТ (желтый); 3) нормальным поперечным сечением четырехглавой мышцы и типом распределения волокон (красный — тип I, розовый — тип IIA, белый — тип IIX); 4) артерия здорового человека; 5) нормальная костная ткань; 6) МРТ брюшной полости — графическое представление висцеральной и подкожной жировой ткани (желтый);

В — кахексия нередко связана с: 1) эмфиземой и гиперинфляцией легких, 2) потерей скелетной мышечной массы в сочетании с: 3) атрофией мышечных волокон и заменой типа I на тип II, что ведет к снижению функции скелетных мышц, 5) остеопорозом и 6) уменьшением ЖМ;

С — ожирение часто связано с: 1) хроническим бронхитом, 6) увеличением подкожного и висцерального жира и 4) ригидностью артерий и повышением кардиоваскулярного риска;

Д — саркопения и скрытое ожирение не имеют четкой связи со специфическим легочным фенотипом, но характеризуются 2) снижением массы скелетных мышц в сочетании с 3) атрофией мышечных волокон и заменой типа I на тип II, что ведет к снижению функции скелетных мышц, сохранению, но перераспределению мышечной массы с тенденцией к увеличению 6) висцеральной жировой ткани, 4) ригидностью артерий и повышением кардиоваскулярного риска

Figure 4. Abnormal metabolic phenotypes and related nutritional risk in chronic obstructive pulmonary disease: A) Healthy (reference) with: 1) normal high-resolution computed tomograph of lung tissue; 2) graphic representation of magnetic resonance imaging (MRI) with quadriceps muscle (red) and adipose tissue (yellow); 3) normal quadriceps muscle cross sectional area and fibre type distribution (red: type I; pink: type IIA; white: type IIX); 4) healthy arterial blood vessel; 5) normal bone tissue; and 6) graphic representation of MRI image of abdomen showing visceral and subcutaneous adipose tissue (yellow).

B) Cachexia is often linked to 1) emphysema and hyperinflation, with 2) loss of skeletal muscle mass combined with 3) muscle fibre atrophy, and a type I to II shift leading to decreased skeletal muscle function, 5) osteoporosis and 6) wasting of fat mass.

C) Obesity is often linked to 1) chronic bronchitis with 6) increased subcutaneous and visceral adipose tissue, and 4) arterial stiffness and increased cardiovascular risk.

D) Sarcopenia and hidden obesity is not clearly linked to a specific pulmonary phenotype, but is characterised by 2) loss of skeletal muscle mass combined with 3) muscle fibre atrophy and a type I to II shift leading to decreased muscle function, preservation of fat mass but redistribution of adipose tissue towards increased 6) visceral adipose tissue, 4) arterial stiffness and increased cardiovascular risk

Оценка нутритивного статуса
Валидизация критериев стратификации риска при разных фенотипах (см. рис. 1)
Исследование степени различий по патофизиологическим механизмам этих фенотипов
Стандартизация протоколов для изучения образа жизни (питание, курение, физическая активность) и метаболических фенотипов для облегчения сравнений между исследовательскими центрами и в многоцентровых исследованиях
Патофизиология патологического телосложения
Изучение роли системного воспаления и воспалительных фенотипов в изменении телосложения больных
Изучение роли макрофагов жировой ткани в развитии системных воспалительных реакций и связанных с ними внелегочных заболеваний с учетом гендерных различий метаболизма жировой ткани и воспаления, а также влияния обострений ХОБЛ на воспаление и метаболизм жировой ткани
Исследование этиологии потери мышечной ткани на клеточном уровне с помощью анализа регуляторных и эффекторных механизмов метаболизма мышечного белка и мионуклеарного метаболизма в мышечных биоптатах больных ХОБЛ с четко определенным фенотипом и с помощью накопления долговременных данных
Изучение роли фармакологического воздействия на регуляторные механизмы протеолиза, включая NF- κ B, FOXO, MAPK и других триггеров окислительного стресса и воспаления, для исходов анаболической и комбинированной терапии
Изучение сниженной реакции на анаболические стимулы после острой нутритивной или фармакологической провокации либо физической нагрузки по аналогии с глюкозотолерантным тестом
Исследование влияния патологических изменений микробиологического ландшафта в легких или тонком кишечнике на патологические метаболические фенотипы
Нутритивные вмешательства
Клинические исследования нутритивной поддержки при разных метаболических фенотипах
Возможности интенсивной нутритивной терапии, направленной на профилактику обострений (возможно, в сочетании с физической нагрузкой и анаболиками), при улучшении клинических исходов ХОБЛ
Установление эффективности и безопасности программ снижения массы тела у больных ХОБЛ с ожирением
Анализ исходов
Большее внимание значимым для пациента и социально значимым исходам
Экономическая эффективность
Оценка в рандомизированных контролируемых исследованиях экономической эффективности пищевых добавок и долговременного нутрициологического консультирования при разных фенотипах ХОБЛ
Использование данных реальной клинической практики, полученных из регистров больных с низкой массой тела, для анализа экономической эффективности нутрициологического консультирования и пищевых добавок
Использование данных реальной клинической практики, накопленных в течение длительного времени в регистрах больных, для изучения взаимосвязи между изменениями телосложения и риском прогрессирования заболевания, функциональных ухудшений, госпитализаций и летальности; эта информация может использоваться для анализа долговременной экономической эффективности нутритивных вмешательств в моделях

- в целом доказательства свидетельствуют, что хорошо сбалансированное питание с достаточным потреблением свежих фруктов и овощей приносит существенную пользу больным ХОБЛ не только с точки зрения из благоприятного воздействия на легкие, но и с точки зрения положительного влияния на метаболический и кардиоваскулярный риск.

Рабочей группой сформулированы направления будущих исследований (табл. 3).

Литература / References

- Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 347–365.
- Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 728–735.
- Burgel P.R., Paillasseur J.L., Peene B. et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One.* 2012; 7: e51048.
- Filley G.F., Beckwitt H.J., Reeves J.T. et al. Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II. Oxygen transport in two clinical types. *Am. J. Med.* 1968; 44: 26–38.
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39: 412–423.
- Evans W.J., Morley J.E., Argiles J. et al. Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 793–799.
- Muscaritoli M., Anker S.D., Argiles J. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin. Nutr.* 2010; 29: 154–159.
- Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2211–2219.
- Whitlock G., Lewington S., Sherliker P. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373: 1083–1096.
- Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 79–83.
- Morley J.E., Abbatecola A.M., Argiles J.M. et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011; 12: 403–409.
- Stratton R.J., Hackston A., Longmore D. et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the “malnutrition universal screening tool” (“MUST”) for adults. *Br. J. Nutr.* 2004; 92: 799–808.

13. Vellas B., Villars H., Abellan G. et al. Overview of the MNA – its history and challenges. *J. Nutr. Health Aging*. 2006; 10: 456–463.
14. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160: 1856–1861.
15. Schols A.M., Slangen J., Volovics L. et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 157: 1791–1797.
16. Lainscak M., von Haehling S., Doehner W. et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011; 2: 81–86.
17. Ora J., Laveneziana P., Wadell K. et al. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2011; 111: 10–19.
18. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A. et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005; 82: 53–59.
19. Engelen M.P., Schols A.M., Lamers R.J. et al. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Nutr*. 1999; 18: 275–280.
20. van den Borst B., Gosker H.R., Koster A. et al. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2012; 96: 516–526.
21. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004; 170: 1286–1293.
22. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 189: e15–e62.
23. Schols A., Mostert R., Cobben N. et al. Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1991; 100: 1287–1292.
24. Gronberg A.M., Slinde F., Engstrom C.P. et al. Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2005; 18: 445–452.
25. Goris A.H., Vermeeren M.A., Wouters E.F. et al. Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of physical activity and oral nutritional supplementation. *Br. J. Nutr*. 2003; 89: 725–731.
26. Schols A.M., Soeters P.B., Mostert R. et al. Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1991; 143: 1248–1252.
27. Kao C.C., Hsu J.W., Bandi V. et al. Resting energy expenditure and protein turnover are increased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism* 2011; 60: 1449–1455.
28. Layec G., Haseler L.J., Hoff J. et al. Evidence that a higher ATP cost of muscular contraction contributes to the lower mechanical efficiency associated with COPD: preliminary findings. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2011; 300: R1142–R1147.
29. Baarends E.M., Schols A.M., Akkermans M.A. et al. Decreased mechanical efficiency in clinically stable patients with COPD. *Thorax*. 1997; 52: 981–986.
30. Baarends E.M., Schols A.M., Pannemans D.L. et al. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997; 155: 549–554.
31. Kim V., Kretschman D.M., Sternberg A.L. et al. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186: 1109–1116.
32. Efthimiou J., Mounsey P.J., Benson D.N. et al. Effect of carbohydrate rich versus fat rich loads on gas exchange and walking performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1992; 47: 451–456.
33. Rutten E.P., Franssen F.M., Engelen M.P. et al. Greater whole-body myofibrillar protein breakdown in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2006; 83: 829–834.
34. Langen R.C., Gosker H.R., Remels A.H. et al. Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2013; 45: 2245–2256.
35. Guo Y., Gosker H.R., Schols A.M. et al. Autophagy in locomotor muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188: 1313–1320.
36. Jonker R., Deutz N.E., Erbland M.L. et al. Hydrolyzed casein and whey protein meals comparably stimulate net whole-body protein synthesis in COPD patients with nutritional depletion without an additional effect of leucine co-ingestion. *Clin. Nutr*. 2014; 33: 211–220.
37. Engelen M.P., Wouters E.F., Deutz N.E. et al. Factors contributing to alterations in skeletal muscle and plasma amino acid profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000; 72: 1480–1487.
38. Engelen M.P., De Castro C.L., Rutten E.P. et al. Enhanced anabolic response to milk protein sip feeding in elderly subjects with COPD is associated with a reduced splanchnic extraction of multiple amino acids. *Clin. Nutr*. 2012; 31: 616–624.
39. Rutten E.P., Lenaerts K., Buurman W.A. et al. Disturbed intestinal integrity in patients with COPD; effects of activities of daily living. *Chest*. 2013; 145: 245–252.
40. Engelen M.P., Rutten E.P., De Castro C.L. et al. Supplementation of soy protein with branched-chain amino acids alters protein metabolism in healthy elderly and even more in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 85: 431–439.
41. Engelen M.P., Deutz N.E., Mostert R. et al. Response of whole-body protein and urea turnover to exercise differs between patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without emphysema. *Am. J. Clin. Nutr*. 2003; 77: 868–874.
42. Sambrook P., Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367: 2010–2018.
43. Lehouck A., Boonen S., Decramer M. et al. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest*. 2011; 139: 648–657.
44. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W. et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur. Respir. J*. 2009; 34: 209–218.
45. Graat-Verboom L., Smeenk F.W., van den Borne B.E. et al. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *Bone*. 2012; 50: 1234–1239.
46. Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobaccoexposed cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183: 885–890.
47. Makita H., Nasuhara Y., Nagai K. et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007; 62: 932–937.
48. Ohara T., Hirai T., Muro S. et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest*. 2008; 134: 1244–1249.
49. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev*. 2001; 22: 477–501.
50. Franco C.B., Paz-Filho G., Gomes P.E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos. Int*. 2009; 20: 1881–1887.
51. Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011; 377: 1276–1287.
52. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007; 62: 411–415.
53. van den Borst B., Gosker H.R., Wesseling G. et al. Low-grade adipose tissue inflammation in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011; 94: 1504–1512.

54. van den Borst B., Gosker H.R., Schols A.M. Central fat and peripheral muscle: partners in crime in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 8–13.
55. Bautista J., Ehsan M., Normandin E. et al. Physiologic responses during the six minute walk test in obese and nonobese COPD patients. *Respir. Med.* 2011; 105: 1189–1194.
56. Chaston T.B., Dixon J.B. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int. J. Obes.* (Lond.) 2008; 32: 619–628.
57. Schols A.M. Translating nutritional potential of metabolic remodelling to disease-modifying nutritional management. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013; 16: 617–618.
58. Vermeeren M.A., Schols A.M., Wouters E.F. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2264–2269.
59. Ehsan M., Khan R., Wakefield D. et al. A longitudinal study evaluating the effect of exacerbations on physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10: 559–564.
60. Creutzberg E.C., Wouters E.F., Vanderhoven-Augustin I.M. et al. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1239–1245.
61. Saudny-Unterberger H., Martin J.G., Gray-Donald K. Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 794–799.
62. Pouw E.M., Ten Velde G.P., Croonen B.H., et al. Early non-elective readmission for chronic obstructive pulmonary disease is associated with weight loss. *Clin. Nutr.* 2000; 19: 95–99.
63. Lainscak M., Gosker H.R., Schols A.M. Chronic obstructive pulmonary disease patient journey: hospitalizations as window of opportunity for extra-pulmonary intervention. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013; 16: 278–283.
64. Broekhuizen R., Creutzberg E.C., Weling-Scheepers C.A., et al. Optimizing oral nutritional drink supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br. J. Nutr.* 2005; 93: 965–971.
65. Weekes C.E., Emery P.W., Elia M. Dietary counselling and food fortification in stable COPD: a randomised trial. *Thorax.* 2009; 64: 326–331.
66. Ferreira I.M., Brooks D., White J. et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 12: CD000998.
67. DeLetter M.C. A nutritional intervention for persons with chronic airflow limitation. PhD thesis. Lexington: University of Kentucky; 1991.
68. Efthimiou J., Felming J., Gomes C. et al. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1075–1082.
69. Fuenzalida C.E., Petty T.L., Jones M.L. The immune response to short nutritional intervention in advanced COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 49–56.
70. Lewis M.I., Belman M.J., Dorr Uyemura J. Nutritional supplementation in ambulatory patients with COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1062–1068.
71. Otte K.E., Ahlburg P., D'Amore F. et al. Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1989; 13: 152–156.
72. Rogers R.M., Donahoe M., Constantino J. Physiologic effects of oral supplementation feeding in malnourished patients with COPD – a randomized control study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1511–1517.
73. Schols A.M., Soeters P.B., Mostert R. et al. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1268–1274.
74. Sugawara K., Takahashi H., Kasai C. et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir. Med.* 2010; 104: 1883–1889.
75. Hoogendoorn M., van Wetering C.R., Schols A.M. et al. Is INTERdisciplinary COMMunitybased COPD management (INTERCOM) cost-effective? *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 79–87.
76. van Wetering C.R., Hoogendoorn M., Broekhuizen R. et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscledwasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2010; 11: 179–187.
77. van Wetering C.R., Hoogendoorn M., Geraerts-Keeris A.J. et al. Effectiveness and costs of nutritional intervention integrated in an INTERdisciplinary COMMunity-based COPD management program (INTERCOM) in patients with less advanced COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A5375.
78. Van Wetering C.R., Hoogendoorn M., Mol S.J.M. et al. Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programme in less advanced COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2010; 65: 7–13.
79. van Wetering C.R., van Nooten F.E., Mol S.J. et al. Systemic impairment in relation to disease burden in patients with moderate COPD eligible for a lifestyle program. Findings from the INTERCOM trial. *Int. J. COPD.* 2008; 3: 443–451.
80. Weekes C.E., Bateman N.T., Elia M. et al. Tailored dietary advice and food fortification results in weight gain and clinical benefit in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2004; 59: Suppl. 2, ii4.
81. Ryan C.F., Road J.D., Buckley P.A. et al. Energy balance in stable malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1993; 103: 1038–1044.
82. Whittaker J.S., Ryan C.F., Buckley P.A. et al. The effects of refeeding on peripheral respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive disease patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 283–288.
83. Knowles J.B., Fairbairn M.S., Wiggs B.J. et al. Dietary supplementation and respiratory muscle performance in patients with COPD. *Chest.* 1988; 93: 977–983.
84. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J. et al. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (Suppl. 38): 262s.
85. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J. et al. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2003; 58: 745–751.
86. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J. et al. The effect of nutritional supplementation on body weight and composition in COPD patients participating in rehabilitation. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (Suppl. 38): 211s.
87. Sugawara K., Shioya T., Satake M. et al. Anti-inflammatory nutritional support enhances exercise performance and QOL in patients with stable COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): 326s.
88. Sugawara K., Takahashi H., Kashiwagura T. et al. Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD. *Respir. Med.* 2012; 106: 1526–1534.
89. Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Br. Med. J.* 2004; 328: 1490.
90. Puhan M.A., Chandra D., Mosenifar Z. et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 784–790.
91. Polkey M.I., Spruit M.A., Edwards L.D. et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 382–386.
92. Collins P.F., Stratton R.J., Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95: 1385–1395.

93. Collins P.F., Elia M., Stratton R.J. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013; 18: 616–629.
94. van Loon L.J. Is there a need for protein ingestion during exercise? *Sport Med*. 2014; 44 (Suppl. 1): S105–S111.
95. Devries M.C., Phillips S.M. Creatine supplementation during resistance training in older adults – a meta-analysis. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2014; 46: 1194–1203.
96. van de Bool C., Steiner M.C., Schols A.M. Nutritional targets to enhance exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012; 15: 553–560.
97. Mickleborough T.D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in physical performance optimization. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2013; 23: 83–96.
98. Cermak N.M., Gibala M.J., van Loon L.J. Nitrate supplementation's improvement of 10-km time-trial performance in trained cyclists. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2012; 22: 64–71.
99. Schols A.M. Nutrition as a metabolic modulator in COPD. *Chest*. 2013; 144: 1340–1345.
100. Baldi S., Aquilani R., Pinna G.D. et al. Fat-free mass change after nutritional rehabilitation in weight losing COPD: role of insulin, C-reactive protein and tissue hypoxia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis*. 2010; 5: 29–39.
101. Deacon S.J., Vincent E.E., Greenhaff P.L. et al. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178: 233–239.
102. Fuld J.P., Kilduff L.P., Neder J.A. et al. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 531–537.
103. Faager G., Soderlund K., Skold C.M. et al. Creatine supplementation and physical training in patients with COPD: a double blind, placebo-controlled study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis*. 2006; 1: 445–453.
104. Broekhuizen R., Wouters E.F., Creutzberg E.C. et al. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 376–382.
105. Al-Ghimlas F., Todd D.C. Creatine supplementation for patients with COPD receiving pulmonary rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2010; 15: 785–795.
106. Constantin D., Menon M.K., Houchen-Woloff L. et al. Skeletal muscle molecular responses to resistance training and dietary supplementation in COPD. *Thorax*. 2013; 68: 625–633.
107. Giron R., Matesanz C., Garcia-Rio F. et al. Nutritional state during COPD exacerbation: clinical and prognostic implications. *Ann. Nutr. Metab*. 2009; 54: 52–58.
108. Gupta B., Kant S., Mishra R. et al. Nutritional status of chronic obstructive pulmonary disease patients admitted in hospital with acute exacerbation. *J. Clin. Med. Res*. 2010; 2: 68–74.
109. Hallin R., Koivisto-Hursti U.K., Lindberg E. et al. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med*. 2006; 100: 561–567.
110. Odencrants S., Ehnfors M., Ehrenberg A. Nutritional status and patient characteristics for hospitalised older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Nurs*. 2008; 17: 1771–1778.
111. Edington J., Barnes R., Bryan F. et al. A prospective randomised controlled trial of nutritional supplementation in malnourished elderly in the community: clinical and health economic outcomes. *Clin. Nutr*. 2004; 23: 195–204.
112. Janssens W., Lehouck A., Carremans C. et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179: 630–636.
113. Black P.N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005; 128: 3792–3798.
114. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med*. 2009; 169: 384–390.
115. Kunisaki K.M., Niewoehner D.E., Singh R.J. et al. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study. *Eur. Respir. J*. 2011; 37: 238–243.
116. Lange N.E., Sparrow D., Vokonas P. et al. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186: 616–621.
117. Afzal S., Lange P., Bojesen S.E. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2014; 69: 24–31.
118. Lehouck A., Mathieu C., Carremans C. et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2012; 156: 105–114.
119. Agler A.H., Kurth T., Gaziano J.M. et al. Randomised vitamin E supplementation and risk of chronic lung disease in the Women's Health Study. *Thorax*. 2011; 66: 320–325.
120. Varraso R., Jiang R., Barr R.G. et al. Prospective study of cured meats consumption and risk of chronic obstructive pulmonary disease in men. *Am. J. Epidemiol*. 2007; 166: 1438–1445.
121. Varraso R., Fung T.T., Barr R.G. et al. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 86: 488–495.
122. Varraso R., Willett W.C., Camargo C.A. Jr. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am. J. Epidemiol*. 2010; 171: 776–784.
123. Fonseca Wald E.L., van den Borst B., Gosker H.R. et al. Dietary fibre and fatty acids in chronic obstructive pulmonary disease risk and progression: a systematic review. *Respirology*. 2014; 19: 176–184.
124. Jiang R., Camargo C.A. Jr., Varraso R. et al. Consumption of cured meats and prospective risk of chronic obstructive pulmonary disease in women. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 87: 1002–1008.
125. Chow C.K. Consumption of cured meats and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 88: 1703.
126. de Batlle J., Mendez M., Romieu I. et al. Cured meat consumption increases risk of readmission in COPD patients. *Eur. Respir. J*. 2012; 40: 555–560.
127. Silverberg D.S., Mor R., Weu M.T. et al. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm. Med*. 2014; 14: 24.
128. Pison C.M., Cano N.J., Cherion C. et al. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2011; 66: 953–960.

Поступила 09.02.16

УДК 616.24-036.12-07:616-056.5-07

Received February 09, 2016

UDC 616.24-036.12-07:616-056.5-07

Клинико-эпидемиологические особенности пневмонии у мужчин молодого возраста в организованных коллективах

М.В.Райчева¹, Т.Н.Биличенко², А.Г.Чучалин²

1 – Главный военный клинический госпиталь внутренних войск Министерства внутренних дел России: 143915, Московская обл., Балашиха, мкр Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, вл. 101;

2 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Streptococcus pneumoniae занимает лидирующее место в этиологии внебольничной пневмонии (ВП) у взрослых, в связи с этим вакцинации уделяется особое место в профилактике ВП. **Цель.** Изучение клинико-эпидемиологических особенностей пневмонии у мужчин 18–26 лет ($n = 114$), привитых 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23 (ППВ-23) (Sanofi Pasteur, Франция) в срок > 30 дней, и у невакцинированных ($n = 151$). **Материалы и методы.** Обследование включало анкетирование, клиническое исследование с оценкой симптомов в баллах, анализ крови, микробиологическое исследование мокроты, определение антигена капсулы *S. pneumoniae* в моче методом иммунохроматографии с помощью теста Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* (Alere Inc., США), исследование С-реактивного белка количественным методом, микрофлоры носоглотки при помощи полимеразной цепной реакции, рентгенографию грудной клетки и пульсоксиметрию. **Результаты.** Установлено, что факторами риска пневмонии у мужчин являются низкие антропометрические показатели (масса тела, индекс массы тела, окружность грудной клетки), хронические болезни верхних дыхательных путей, перенесенные повторные пневмонии, отсутствие вакцинации против *S. pneumoniae* и курение. Риск пневмонии в первые 100 дней службы у невакцинированных составлял 6,96 (95%-ный доверительный интервал – 3,39–14,58; $p < 0,001$) по сравнению с вакцинированными, а клинические проявления болезни были более тяжелыми. При вакцинации против *S. pneumoniae* сроки болезни сокращались в среднем на 2,2 койко-дня. *S. pneumoniae* в секрете из носоглотки обнаружен у 48,8 % больных ВП. При бактериологическом исследовании мокроты у вакцинированных и невакцинированных наиболее часто выделялись *Haemophilus influenzae* (24,1 и 20,0 %; $p > 0,05$), *Streptococcus spp.* (19,0 и 36,0 %; $p = 0,48$), *S. pneumoniae* (10,3 и 4,1 %; $p > 0,05$). Антиген капсулы *S. pneumoniae* в моче обнаружен у 2,9 % вакцинированных и 1,4 % невакцинированных против пневмококка пациентов с ВП. **Заключение.** При вакцинации ППВ-23 снижаются частота пневмококковой пневмонии у пациентов группы риска, тяжесть течения ВП и сроки выздоровления.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, вакцинация Пневмо-23, организованные коллективы.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-29-37

Clinical and epidemiological features of pneumonia in young men in a closed community

М.В.Райчева¹, Т.Н.Биличенко², А.Г.Чучалин²

1 – State Central Army Clinical Hospital of Internal Security Forces, Ministry of Home Affairs of Russia: build. 101, Vishnyakovskoe road, Nikol'sko-Arkhangel'skiy urban district, Balashikha, Moscow region, 143915, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

Streptococcus pneumoniae is the leading pathogen of community-acquired pneumonia (CAP) in adults. Therefore, vaccination is an important preventive measure against CAP. **Methods.** Clinical and epidemiological features of CAP were studied in young conscript soldiers ($n = 114$) aged 18 to 26 years who had been vaccinated using the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine PPV23 (Sanofi Pasteur, France) in previous 30 days and in unvaccinated patients ($n = 151$). Clinical examination, laboratory blood tests, sputum microbiological examination, quantitative C-reactive protein (CRP) measurement, molecular examination of nasopharyngeal smears using polymerase chain reaction (PCR), chest X-ray and pulse oximetry were used. Pneumococcal antigen was determined in urine using immunochromatography (Binax NOW *S. pneumoniae* test, USA). **Results.** Established risk factors of CAP in men were low anthropometric parameters (weight, body mass index, chest circumference), chronic upper airway diseases, history of repeated pneumonias, and being unvaccinated against pneumococcus. In first 100 days of military conscript, the risk of CAP was 6.96 (95%CI: 3.39–14.58; $p < 0.001$) in unvaccinated men; clinical course was more severe. Vaccination against *S. pneumoniae* shortened the disease by 2.2 days in average. *S. pneumoniae* was found in nasopharyngeal smears of 48.8% of CAP patients. Leading pathogens of CAP in vaccinated and unvaccinated patients were *Haemophilus influenzae* (24.1% vs 20.0%, respectively; $p > 0.05$), *Streptococcus spp.* (19.0% vs 36.0%, respectively; $p = 0.48$), and *S. pneumoniae* (10.3% vs 4.1%, respectively; $p > 0.05$) according to sputum microbiological results. The urine pneumococcal antigen test was positive in 2.9% of vaccinated and in 1.4% of unvaccinated CAP patients. **Conclusion.** Vaccination with PPV23 could reduce the rate of pneumococcal CAP in high-risk patient groups.

Key words: pneumonia, vaccination PPV23, closed community.

Проблема заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) мужчин молодого возраста в организованных коллективах является исключительно актуальной как в мирное время, так и в периоды локальных войн и вооруженных конфликтов. Среди

военнослужащих наибольший уровень заболеваемости ВП регистрируется у нового пополнения с двукратными сезонными подъемами, на которые приходится > 80 % всех случаев заболевания [1]. В период военных операций на Северном Кавказе

удельный вес ВП от общей терапевтической патологии у военнослужащих составил 57,5 % [2]. К группе повышенного риска заболевания ВП и пневмококковой инфекцией относятся мужчины с хроническими болезнями верхних дыхательных путей (ВДП), органов дыхания, системы кровообращения, курильщики, пациенты с нарушениями в системе иммунитета [3]. Число пациентов с ВП увеличивается в периоды подъема заболеваемости острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) в организованных коллективах. Наиболее распространенной причиной ВП у взрослых является *Streptococcus pneumoniae*. Больные пневмококковой пневмонией в 30–70 % случаев из-за тяжести состояния нуждаются в лечении в условиях стационара [4–8].

Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции является эффективным методом профилактики ВП [3, 8, 9]. С целью снижения заболеваемости населения пневмококковой инфекцией с 1980 г. по настоящее время в России применяется 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина Пневмо-23 (ППВ-23) (*Sanofi Pasteur*, Франция). Она содержит антигены очищенных капсульных полисахаридов 23 наиболее часто встречающихся серотипов пневмококков.

Частота пневмококковой ВП, подтвержденной клиническими, рентгенологическими и лабораторными методами, включая определение антигена *S. pneumoniae* в моче методом иммунохроматографии с помощью теста *Binax NOW Streptococcus pneumoniae* (*Alere Inc.*, США), у пациентов 5 терапевтических стационаров России колебалась от 10,6 до 25,9 % [10]. По данным исследований ВП в России, чувствительность пневмококкового мочевого экспресс-теста составила 64,3 %, специфичность – 90,9 % [10], а по данным исследований в США – 74,0 и 97,2 % соответственно [11, 12].

Коэффициент эффективности вакцинации взрослого населения ППВ-23 в отношении пневмонии составляет 45,1 % [13]. По результатам многочисленных наблюдательных исследований по профилактике инвазивных пневмококковых заболеваний среди иммунокомпетентных взрослых, а также лиц с сопутствующими заболеваниями без значительного снижения иммунитета продемонстрирована эффективность ППВ-23 в 50–80 % случаев [14, 15]. В случае возникновения пневмонии среди привитых ППВ-23 тяжесть заболевания и риск летального исхода снижались. Однако этиология ВП у привитых и факторы, повышающие риск заболевания, в настоящее время остаются неясными.

Целью данного исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей пневмонии у мужчин молодого возраста в организованных коллективах.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Главном военном клиническом госпитале внутренних войск Министерства внутренних дел России и ФГБУ «НИИ пульмо-

нологии» ФМБА России. В исследование были включены пациенты с ВП ($n = 265$) пульмонологического отделения госпиталя: вакцинированные ППВ-23 ($n = 114$) в срок > 30 дней до момента госпитализации (1-я группа) и невакцинированные ($n = 151$) или вакцинированные < 30 дней до момента госпитализации (2-я группа).

На каждого пациента с ВП заполнялась стандартная анкета, в которую были включены демографические данные, информация о длительности болезни до госпитализации, сопутствующих болезнях, наличии пневмококковой вакцинации, а также антропометрические, клинические, рентгенологические, лабораторные данные, показатели пульсоксиметрии, длительность лечения, осложнения и исход. Клинические симптомы оценивались в баллах (наличие симптома – 1 балл, отсутствие – 0 баллов); у каждого больного рассчитывался суммарный балл симптомов. Учитывались следующие сопутствующие болезни:

- хронические болезни ВДП;
- хронические болезни органов дыхания;
- болезни других органов и систем;
- курение табака.

Для оценки курения рассчитывался индекс курения (ИК, пачко-лет) по формуле:

$$(\text{число сигарет} \times \text{число лет курения}) / 20.$$

Для микробиологического исследования собиралась утренняя порция мокроты натощак в стерильные флаконы. В лабораторию собранные образцы доставлялись в изотермических условиях в течение 2 ч после сбора. Из гнойных участков образцов готовились окрашенные по Граму препараты. Проводилась микроскопия мазков при 100-кратном увеличении для оценки количества эпителиоцитов и сегментоядерных лейкоцитов. Образцы, в которых количество эпителиоцитов не превышало 10, а количество сегментоядерных лейкоцитов было > 25 в поле зрения, использовались для дальнейшего исследования.

Для посева на питательные среды готовилась гомогенизированная мокрота в 10-кратном разведении. Для выделения культуры использовался кровяной и шоколадный агар, инкубация чашек проводилась при 37 °C в атмосфере с 5%-ным CO₂. Для создания необходимой концентрации CO₂ использовались газогенерирующие пакеты (*BioMérieux*, Франция). Идентификация *S. pneumoniae* проводилась по чувствительности к оптохину и желчи (диски *HiMedia Laboratories Pvt. Ltd.*, Индия). Идентификация *Haemophilus influenzae* осуществлялась по определению потребности в факторах X и V у выросших на шоколадном агаре культур. Последующая идентификация культур проводилась с использованием систем для идентификации API (энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные бактерии).

Для микробиологического исследования были собраны 58 образцов мокроты в 1-й группе (рост микроорганизмов был получен в 81 % случаев), а также 50 образцов – во 2-й (рост микроорганизмов в 90 % случаев).

Критерии постановки диагноза ВП и оценки тяжести состояния соответствовали клиническим рекомендациям (А.Г.Чучалин, А.И.Синопальников, Р.С.Козлов и др., 2010): острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, с симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка; кашель; выделение мокроты, возможно, гнойной; боль в грудной клетке; одышка) и объективными симптомами пневмонической инфильтрации (уплотнение легочной ткани, определяемое перкуторно; бронхиальное дыхание или бронхофония; инспираторная крепитация или мелкопузырчатые хрипы при аускультации). При подтверждении ВП использовались следующие определения:

- ВП, подтвержденная клинически — это острое инфекционное поражение паренхимы легких, ассоциированное по крайней мере с 3 из следующих симптомов: кашель с выделением гнойной мокроты; одышка или учащенное дыхание; боль в груди, лихорадка или гипотермия; клинические проявления уплотнения легочной ткани (например, тупой звук при перкуссии, бронхиальное дыхание или бронхофония);
- ВП, подтвержденная рентгенографией грудной клетки — обнаружение новых инфильтратов в одной или нескольких долях легкого, что характерно для бактериальной пневмонии;
- ВП пневмококковая, подтвержденная клинически, рентгенологически и лабораторно инфекция, вызванная *S. pneumoniae*:
 - выделение *S. pneumoniae* из культуры (кровь и / или отделяемое дыхательных путей и / или плевральная жидкость при экссудативном плеврите);
 - положительный мочевой тест *Binax NOW S. pneumoniae* (Alere Inc., США);
- вероятная пневмококковая ВП — положительный мочевой тест *Binax NOW S. pneumoniae* (Alere Inc., США) и отрицательный результат микробиологического исследования;
- ВП другой этиологии — положительный результат микробиологического исследования с выделением другого возбудителя (не пневмококка);
- ВП неизвестной этиологии — отрицательный мочевой тест *Binax NOW S. pneumoniae* (Alere Inc., США) и отрицательный результат микробиологического исследования.

Тяжесть ВП определялась в соответствии с клиническими рекомендациями [8].

Критерии исключения: атипичная пневмония, вирусная пневмония, аспирационная пневмония, внутрибольничная пневмония, первичный или метастатический рак легких, муковисцидоз, туберкулез, почечная и печеночная недостаточность, тяжелые сопутствующие заболевания, острые расстройства дыхания.

Критериями полного выздоровления при ВП являлись:

- отсутствие рентгенологических проявлений пневмонии (свежие очагово-инфильтративные изменения, усиление легочного рисунка);
- отсутствие клинических проявлений пневмонии (лихорадка, кашель, выделение мокроты, одышка, боль в грудной клетке), а также физических признаков (укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, мелкопузырчатые хрипы или крепитация, усиление голосового дрожания);
- нормализация температуры тела;
- нормализация всех показателей клинического анализа крови;
- нормализация массы тела;
- отсутствие обострения сопутствующих хронических заболеваний.

Клинический анализ крови исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе *Advia-60* (Bayer Diagnostics, США / Германия). Бактериологический анализ мокроты проводился с использованием автоматической системы *MicroScan autoscan-4* («ЭкоМед С», США). Рентгенография органов грудной клетки или компьютерная томография выполнялись в день госпитализации пациента и на 10-е сутки от начала антибактериальной терапии. Пульсоксиметрия — транскутанное измерение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SatO₂) проводилось при помощи портативного пульсоксиметра (*Choicemed MD300C12*, Гонконг).

Мочевой тест на пневмококковые антигены проводился при помощи реактива *Binax® NOW S. pneumoniae* (Alere Inc., США).

Исследование С-реактивного белка (СРБ), а также тесты на *Parainfluenzae virus group* (PIV), *Respiratory Syncytial virus* (RSV), *Adenovirus spp.* (AV), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *S. pneumoniae* проводились у больных ВП ($n = 41$), включая вакцинированных ($n = 33$) против пневмококка и невакцинированных ($n = 8$) (ЗАО «Лаборатория XXI век», Россия).

Тест на содержание С-реактивного белка выполнялся на автоматическом биохимическом анализаторе AU 640 (*Olympus*, Германия). Технологический принцип: сочетание иммуноферментных и турбидиметрических методов с уникальной технологией точечной фотометрии (*Olympus*, Германия), обеспечивает высокое качество и точность проводимых исследований. Интегрированная в анализатор система внутреннего контроля качества позволяет осуществлять проверку образцов на липемию, гемолиз и иктеричность. Реактивы (жидкие, готовые к применению) — тест-системы (*Olympus*, Германия).

Тесты на PIV, RSV, AV, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* проводились на амплификаторе *CFX 96 Real time System C100* (BioRad, США). Технологический принцип: ПЦР в режиме реального времени (RT-PCR) позволяет производить измерение ДНК-матрицы или РНК-матрицы инфекционного агента после каждого цикла амплификации и определять наличие инфекционного агента. Метод обладает высокой чувствительностью (от 10 копий в образце) и специфичностью. Реактивы — тест-системы (Амплисенс, Россия). Контроль качества — ФСВОК 2010-2011; RIQAS 2009-2010 *Monthly Biochemistry Program*; EQAS 2009-2010; внутренний контроль ка-

чества, интегрированный в ЛИС. Данное оборудование и реактивы зарегистрированы в Минздраве России.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием стандартных пакетов прикладных статистических программ: *Statistica 8*, *EPI5 (Atlanta-WHO, version 5)* с применением методов описательной статистики (дескриптивный анализ), корреляционного анализа, непараметрической статистики. Сравнение показателей 2 групп проводилось на основании вычисления отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), с расчетом χ^2 по Ментел–Хенсзел; достоверным считалось отличие показателей с уровнем значимости $p < 0,05$. При значении ОШ > 1 риск считался существенным.

При сравнении средних уровней показателей 2 групп, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента. Достоверным различием показателей считался уровень значимости $p < 0,05$.

Полученные результаты в 2 выборках обрабатывались с помощью методов непараметрической статистики. Для оценки достоверности различий между

Таблица 1
Характеристика больных ВП
Table 1
Characterization of patients with community-acquired pneumonia

Показатель	1-я группа (n = 114)		2-я группа (n = 151)		p ₁₋₂
	M	S	M	S	
Возраст, годы	20,3	1,9	19,8	1,7	0,028
ИМТ, кг / м ²	22,2	2,0	21,5	2,3	0,013
Рост, м	1,8	0,1	1,8	0,1	0,568
Масса тела, кг	72,0	8,1	69,5	8,0	0,013
Окружность, см:					
тали	80,6	5,0	78,6	5,2	0,006
бедер	93,5	4,9	92,7	4,3	0,230
грудной клетки	94,6	5,4	92,9	4,3	0,014

Примечание: здесь и в табл. 3–6: M – среднее значение показателя; S – отклонение от среднего значения показателя; p – достоверность отличий показателей 2 групп пациентов.
Notes. M, mean; S, standard deviation of the mean; min, minimal value; max, maximum value; p, statistically significant difference.

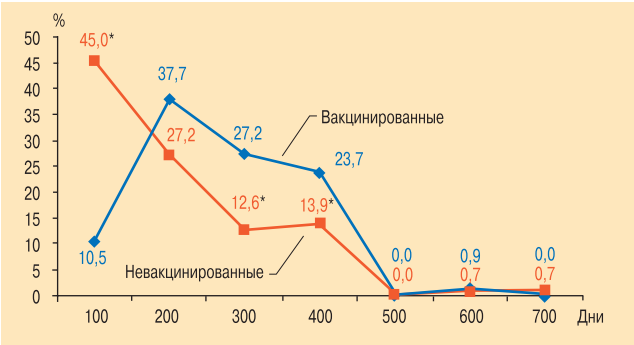


Рис. 1. Распределение пациентов по срокам пребывания в организованном коллективе
Примечание: * – отличие показателей достоверно ($p < 0,05$).
Figure 1. Distribution of patients according to length of staying in a closed community
Note. *, statistically significant difference, $p < 0.05$.

показателями в 2 выборках использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий между средними величинами определялась с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия Фридмана, между относительными величинами – с помощью критерия F (точный критерий Фишера), а также χ^2 . Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки выдвигаемой гипотезы $< 5\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Вакцинированные ППВ-23 мужчины (1-я группа) по возрасту были старше невакцинированных (2-я группа), у них отмечены более высокие значения антропометрических показателей, таких как масса тела, индекс массы тела (ИМТ, кг / м²), окружность талии, окружность грудной клетки (табл. 1).

Средняя длительность пребывания в организованном коллективе пациентов 1-й группы составила $221,0 \pm 96,3$ дня, а 2-й группы – $145,5 \pm 119,1$ дня ($p < 0,001$). Период после вакцинации в 1-й группе составил $194,3 \pm 127,6$ дня и колебался от 35 до 1 055 дней. В течение первых 100 дней службы ВП заболели 12 (10,5 %) вакцинированных и 68 (45,0 %) невакцинированных мужчин (ОШ – 6,96; 95%-ный ДИ – 3,39–14,58; $p < 0,001$) (рис. 1).

Таблица 2
Распространенность факторов риска пневмонии у пациентов, n (%)
Table 2
Risk factors of community-acquired pneumonia, n (%)

Факторы риска	1-я группа (n = 114)	2-я группа (n = 151)	ОШ (95%-ный ДИ)	p ₁₋₂
Сопутствующие заболевания	55 (48,2)	69 (45,7)	1,11 (0,66–1,86)	0,68
Болезни ВДП	51 (44,7)	44 (29,1)	1,97 (1,15–3,39)	0,01
ОРВИ > 3 раз в год	29 (25,4)	28 (18,5)	1,50 (0,80–2,81)	0,18
Пневмония:				
1 раз	24 (21,1)	21 (13,9)	1,65 (0,83–3,30)	0,13
> 1 раза	9 (7,9)	3 (2,0)	3,97 (1,10–14,25)	0,02
в армии	13 (11,4)	13 (8,6)	1,37 (0,57–3,30)	0,45
Острый бронхит > 2 раз	5 (4,4)	7 (4,6)	0,94 (0,25–3,42)	0,92
Распространенность курения	78 (68,4)	97 (64,2)	1,21 (0,70–2,09)	0,48
Дефицит массы тела	3 (2,6)	11 (7,3)	0,34 (0,07–1,37)	0,09

Таблица 3
Характеристики привычки курения у пациентов
Table 3
Smoking history of patients

Показатель	1-я группа (n = 114)				2-я группа (n = 151)				p ₁₋₂
	M	min	max	S	M	min	max	S	
Стаж курения, годы	4,7	1,0	15,0	2,6	4,4	1,0	12,0	2,5	0,34
Интенсивность курения, сигарет в день	10,4	2,0	20,0	5,1	11,0	2,0	20,0	5,3	0,35
ИК, пачко-лет	2,5	0,2	8,5	1,9	2,5	0,1	12,0	2,0	1,00

Примечание: min – минимальный показатель; max – максимальный показатель; p – достоверность различий.

Notes. M, mean; S, standard deviation of the mean; min, minimal value; max, maximum value; p, statistically significant difference.

Таблица 4
Клинические показатели у больных пневмонией
Table 4
Clinical parameters of patients with community-acquired pneumonia

Показатель	1-я группа		2-я группа		p ₁₋₂
	M	S	M	S	
Период болезни до госпитализации, дни	8,58	10,01	7,89	9,08	0,56
Срок лечения в стационаре, койко-дни	20,19	5,50	22,25	9,92	0,04
Симптомы, баллы:					
пневмонии	3,19	0,94	3,48	0,89	0,01
ОРВИ	1,03	0,83	0,94	0,89	0,42
объективные	8,31	2,42	8,20	2,36	0,71
АД, мм рт. ст.:					
систолическое	114,65	9,28	112,95	8,92	0,15
диастолическое	70,76	6,72	71,50	7,17	0,42
ЧСС, в минуту	78,09	11,88	78,88	11,09	0,59
ЧДД, в минуту	17,60	1,71	17,38	1,79	0,33
SatO ₂ , %	97,31	1,30	97,13	1,64	0,38

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту; ЧДД – частота дыхательных движений, SatO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом.

Notes. M, mean; S, standard deviation of the mean; p, statistically significant difference.

Распространенность сопутствующих болезней у пациентов 1-й и 2-й групп была одинаковой и составила 48,2 и 45,7 % соответственно, а болезней ВДП – выше, чем во 2-й группе – 44,7 и 29,1 % соответственно (ОШ – 1,97; 95%-ный ДИ – 1,15–3,39; $p = 0,009$), так же, как перенесенная > 1 раза пневмония – 7,9 и 2,0 % соответственно (ОШ – 3,97; 95%-ный ДИ – 1,10–14,25; $p = 0,02$) (табл. 2). Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5) отмечен у 2,3 % пациентов 1-й группы и 7,8 % – 2-й ($p = 0,09$). В обеих группах установлена высокая распространенность курения (68,4 и 64,2 % соответственно; $p = 0,48$).

По средней экспозиции табака курящие пациенты обеих групп не различались: в 1-й группе – $2,5 \pm 1,9$, во 2-й – $2,5 \pm 2,0$ пачко-лет. Экспозиция табака > 6 пачко-лет отмечена у 4 (4,6 %) и 2 (1,9 %) пациентов обеих групп соответственно (табл. 3).

При поступлении в стационар у 71,9 % пациентов 1-й группы и 67,5 % – 2-й группы отмечены симптомы ОРВИ, продолжительность которой до развития ВП в 2 группах была одинакова: $8,6 \pm 10,0$ и $7,9 \pm 9,1$ дня соответственно (табл. 4). Симптомы пневмонии были более выражены у невакцинированных больных ВП: $3,19 \pm 0,94$ балла – в 1-й группе и $3,48 \pm 0,89$ балла – во 2-й ($p < 0,01$); средняя продолжительность лечения во 2-й группе была дольше: $20,19 \pm 5,50$ (1-я группа) и $22,25 \pm 9,92$ дня (2-я группа) ($p < 0,05$).

По объему поражения легочной ткани и частоте осложнений ВП, определенных на основании рентгенологического исследования и клинических данных, группы достоверно не различались (рис. 2). Осложнения при ВП были выявлены у 14,9 % пациентов 1-й группы и у 15,2 % – 2-й (рис. 3).

Между объемом поражения легочной ткани, определенным рентгенологически, и симптомами пневмонии имела прямая корреляционная связь ($r = 0,20$), так же, как с осложнениями ($r = 0,48$), одышкой ($r = 0,14$), объективными признаками пневмонии ($r = 0,27$), ЧСС ($r = 0,17$), ЧДД > 16 в минуту ($r = 0,16$) и обратная корреляция – с SatO₂ ($r = -0,18$).

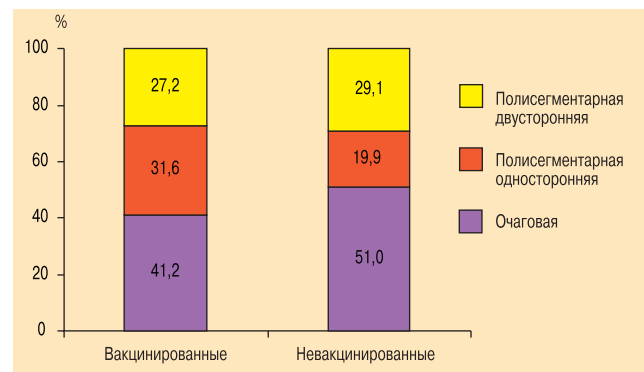


Рис. 2. Рентгенологическая характеристика пневмонии
Figure 2. Radiological features of community-acquired pneumonia

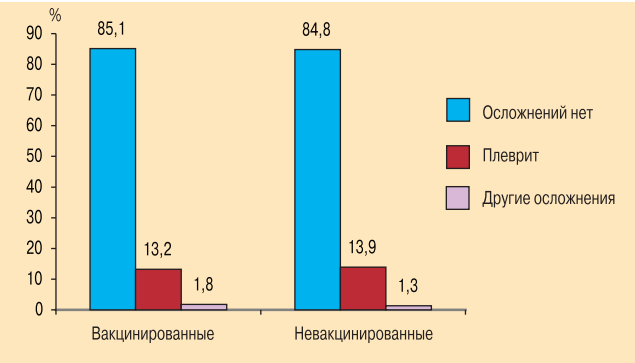


Рис. 3. Частота осложнений при пневмонии
Figure 3. Frequency of complications in community-acquired pneumonia

При сравнении показателей клинического анализа крови выявлено, что количество лейкоцитов и содержание сегментоядерных лейкоцитов (%) у пациентов 1-й группы были достоверно ниже, а эозинофилов и лимфоцитов (%) – выше, чем в 2-й группе (табл. 5). По другим показателям анализа крови группы не различались. Таким образом, у невакцинированных пациентов с ВП установлена более выраженная воспалительная реакция на инфекцию, чем у вакцинированных.

Пациенты с полисегментарными изменениями в легких по данным рентгенологического исследования, по сравнению пациентами с очаговыми поражениями имели более короткий период нахождения в коллективе ($156,99 \pm 101,93$ и $201,19 \pm 128,65$ дней соответственно; $p = 0,005$) и ниже ИМТ ($21,30 \pm$

Таблица 5
Лабораторные показатели у больных ВП
Table 5
Laboratory parameters of patients
with community-acquired pneumonia

Показатель	1-я группа (n = 114)		2-я группа (n = 151)		p ₁₋₂
	M	S	M	S	
Гемоглобин, г / л	127,14	15,57	130,13	14,17	0,11
Лейкоциты, $\times 10^9$ / л	8,65	3,42	9,99	4,54	0,01
Нейтрофилы, %	60,14	13,19	63,32	12,98	0,05
Палочкоядерные, %	6,14	4,37	6,22	5,36	0,90
Сегментоядерные, %	53,62	12,08	57,16	12,20	0,02
Плазматические, %	0,01	0,09	0,02	0,18	0,55
Эозинофилы, %	2,69	2,65	1,95	1,96	0,01
Базофилы, %	0,32	0,85	0,19	0,49	0,13
Лимфоциты, %	31,37	12,76	27,96	12,32	0,03
Моноциты, %	5,64	3,24	6,34	3,61	0,10
Скорость оседания эритроцитов, мм / ч	21,24	15,58	21,33	15,22	0,96
С-реактивный белок, мг / мл	39,72	63,10	28,11	51,09	0,61

Notes. M, mean; S, standard deviation of the mean; p, statistically significant difference.
2,86 кг / м² и $22,08 \pm 2,42$ кг / м² соответственно; $p = 0,03$) (табл. 6).

Клинические симптомы поражения ВДП ($1,08 \pm 0,75$ и $0,86 \pm 0,83$ балла соответственно; $p = 0,046$) и легких ($3,63 \pm 0,86$ и $3,19 \pm 0,95$ балла соответственно; $p = 0,001$) при полисегментарной пневмонии были более выражены. Это сочеталось с такими объективными признаками, как увеличение ЧДД

Таблица 6
Сравнение показателей больных ВП легкого и тяжелого течения
Table 6
Comparison of parameters in patients with mild vs severe community-acquired pneumonia

Показатель	Пневмония полисегментарная (n = 104), в т. ч. курильщики (n = 60)		Пневмония очаговая (n = 117), в т. ч. курильщики (n = 66)		Достоверность отличий показателей 2 групп, p
	M	S	M	S	
Период службы, дни	156,99	101,93	201,19	128,65	0,005
Возраст, годы	19,75	1,63	20,19	2,03	0,080
Срок вакцинации, дни	74,54	99,09	85,50	145,84	0,520
Интенсивность курения, сигарет в день	10,50	5,57	10,94	5,09	0,646
ИК, пачко-лет	2,35	1,94	2,59	2,08	0,502
Длительность болезни до госпитализации, дни	8,29	10,37	7,52	7,67	0,530
Симптомы пневмонии, баллы	3,63	0,86	3,19	0,95	0,001
Симптомы ОРВИ, баллы	1,08	0,75	0,86	0,83	0,046
Объективные симптомы, баллы	8,91	2,35	7,56	2,34	0,001
ИМТ	21,30	2,86	22,08	2,42	0,030
Артериальное давление, мм рт. ст.:					
систолическое	113,27	9,33	114,07	9,35	0,537
диастолическое	70,44	6,99	72,30	7,08	0,060
ЧСС в минуту	79,93	10,95	77,00	11,26	0,060
ЧДД в минуту	17,80	1,70	17,03	1,61	0,001
SatO ₂ , %	96,87	1,93	97,51	1,03	0,005
Длительность лечения, койко-дни	24,26	11,14	18,62	4,96	0,001

Notes. M, mean; S, standard deviation of the mean; p, statistically significant difference.

Таблица 7
Определение возбудителей респираторных инфекций
в мазке из носоглотки методом
полимеразной цепной реакции
Table 7
Respiratory pathogens in nasopharyngeal smears using
PCR

Возбудитель	Всего (n = 41)	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 8)	p ₁₋₂
PIV	2 (4,9)	2 (6,1)	0 (0,0)	–
AV spp.	2 (4,9)	2 (6,1)	0 (0,0)	–
RSV	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
C. pneumoniae	16 (39,0)	15 (45,5)	1 (12,5)	0,09
M. pneumoniae	7 (17,1)	5 (15,2)	2 (25,0)	0,51
S. pneumoniae	20 (48,8)	17 (51,5)	3 (37,5)	0,48

в минуту ($17,80 \pm 1,70$ и $17,03 \pm 1,61$ баллов соответственно; $p = 0,001$) и с более низкой SatO_2 ($96,87 \pm 1,93$ и $97,51 \pm 1,03$ % соответственно; $p = 0,005$). Продолжительность периода выздоровления больных тяжелой пневмонией составила $24,26 \pm 11,14$ дня, а при очаговой пневмонии – $18,62 \pm 4,96$ дня ($p = 0,001$). Установлена достоверная прямая корреляционная связь между объемом поражения легких и месяцем поступления в организованный коллектив (от 1-го до 12-го) ($r = 0,15$) и наличием болезней ВДП ($r = 0,15$), а также обратная связь со сроком пребывания в организованном коллективе ($r = -0,16$) и ИМТ ($r = -0,14$).

При исследовании секрета из носоглотки на наличие ДНК и РНК вирусных и бактериальных возбудителей респираторных инфекций у пациентов 1-й и 2-й групп отмечено носительство условно-патогенной микрофлоры *C. pneumoniae* (45,5 и 12,5 % соответственно; $p = 0,09$), *M. pneumoniae* (15,2 и 25,0 % соответственно; $p = 0,51$) и *S. pneumoniae* (51,5 и 37,5 % соответственно; $p = 0,48$) (табл. 7). PIV и AV spp. выделены у 6,1 % пациентов 1-й группы.

Микробиологическая характеристика возбудителей ВП, выделенных из мокроты больных, представлена на рис. 4. У вакцинированных пациентов в структуре возбудителей лидирующее место занимала *H. influenzae* (24,5 %), далее – *Streptococcus spp.*

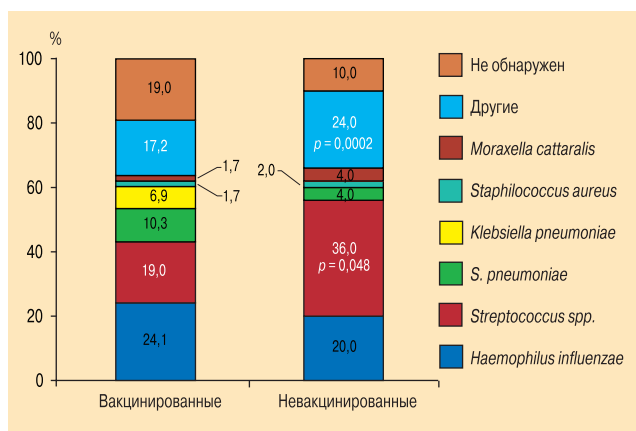


Рис. 4. Структура возбудителей, выделенных из мокроты больных при микробиологическом исследовании, %
Figure 4. Pneumonia pathogens according to sputum microbiological examination results, %

Таблица 8
Микробиологическое исследование мокроты, n (%)
Table 8
Sputum microbiological examination, n (%)

Возбудитель	1-я группа (58 образцов)	2-я группа (50 образцов)	p ₁₋₂
H influenzae	14 (24,1)	10 (20,0)	0,61
Streptococcus spp.	11 (19,0)	18 (36,0)	0,048
S. pneumoniae	6 (10,3)	2 (4,0)	0,22
K. pneumoniae	4 (6,9)	0 (0,0)	–
S. aureus	1 (1,7)	1 (2,0)	0,90
M. catarrhalis	1 (1,7)	2 (4,0)	0,46
Другие	10 (17,2)	12 (24,0)	0,0002
Нет роста	11 (19,0)	5 (10,0)	0,07

(19,0 %), *S. pneumoniae* – (10,3 %), *Klebsiella pneumoniae* (6,9 %), *S. aureus* – (1,7 %) и *Moraxella catarrhalis* – (1,7 %) (табл. 8).

У невакцинированных пациентов выявлялись *Streptococcus spp.* (36,0 %; $p = 0,048$), *H. influenzae* (20,4 %; $p = 0,61$), *S. pneumoniae* (4,0 %; $p = 0,22$), *M. catarrhalis* (4,0 %; $p = 0,46$), *S. aureus* – (2,0 %; $p = 0,90$). Таким образом, в обеих группах *S. pneumoniae* занимал 3-е место в структуре возбудителей ВП, тогда как *H. influenzae* и *Streptococcus spp.* сохраняли лидирующие позиции. Другие грамотрицательные возбудители чаще выявлялись у пациентов 2-й группы – 17,2 и 24,0 % соответственно ($p = 0,0002$). *K. pneumoniae* была обнаружена в образцах мокроты пациентов только 1-й группы.

Несмотря на то, что по данным микробиологического исследования мокроты у вакцинированных *S. pneumoniae* был выделен в 10,3 % случаев, антиген пневмококка в моче (*Binax NOW S. pneumoniae*, Alere Inc., США) обнаружен только в 2,9 % случаев, а у невакцинированных – в 4,1 и 1,4 % случаев соответственно.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

- факторами риска пневмонии у мужчин молодого возраста в организованных коллективах являются отсутствие вакцинации против пневмококка, низкие антропометрические показатели (ИМТ, масса тела и окружность грудной клетки), курение табака, болезни верхних дыхательных путей и повторные пневмонии до поступления на воинскую службу;
- риск пневмонии в первые 100 дней службы у невакцинированных мужчин составлял 6,96 (95%-ный ДИ – 3,39–14,58; $p < 0,001$) по сравнению с вакцинированными, а клинические проявления болезни были более тяжелыми;
- вакцинированные против пневмококка мужчины заболевают пневмонией преимущественно после 6 мес. нахождения в коллективе при наличии факторов риска пневмонии, а болезнь протекает более легко, чем у невакцинированных;
- носительство пневмококка широко распространено у мужчин в организованных коллективах,

что подтверждает необходимость профилактики пневмококковой инфекции;

- лидирующими возбудителями пневмонии у мужчин молодого возраста в организованных коллективах были гемофильная палочка, пиогенные стрептококки и пневмококк;
- частота пневмококковой пневмонии у мужчин в организованных коллективах составляет 2,9 % у вакцинированных и 1,4 % — у невакцинированных против пневмококка, что указывает на значительное снижение роли этого возбудителя пневмонии в условиях массовой вакцинации;
- у молодых мужчин, вакцинированных против пневмококка, при заболевании пневмонией сроки болезни в среднем сокращаются на 2,2 койко-дня.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Шурпик С.Л. Актуальные вопросы улучшения диагностики и профилактики вторичных пневмоний. *Военно-медицинский журнал*. 1989; 7: 35–38.
2. Шелепов А.М., Смагулов Н.К., Мухаметжанов А.М. Особенности адаптации военнослужащих срочной службы. *Военно-медицинский журнал*. 2012; 333 (9): 41–45.
3. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbid. Mortal. Wkly Rep*. 2010; 59 (34): 1102–1106.
4. Ortqvist A., Hedlund J., Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 26: 563–574.
5. Kalin M., Ortqvist A., Almela M. et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J. Infect. Dis*. 2000; 182: 840–847.
6. Fang G.D., Fine M., Orloff J. et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* (Baltimore). 1990; 69: 307–316.
7. Bartlett J.G., Mundy L.M. Community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med*. 1995; 333: 1618–1624.
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М.: РРО, МАКМАХ; 2010.
9. Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Малеев В.В. и др. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации. 3.1.2. Инфекции дыхательных путей. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями. Методические указания. МУ 3.1.2.3047-13. Издание официальное. М.; 2013.
10. Биличенко Т.Н., Аргунова А.Н., Антонова О.А. и др. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации. *Пульмонология*. 2013; 4: 30–36.

11. Sinclair A., Xie X., Teltscher M., Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae. *J. Clin. Microbiol*. 2013; 51 (7): 2303–2310. DOI: 10.1128/JCM.00137-13.
12. Watt J.P., Moïsi J.C., Donaldson R.L.A. et al. Use of serology and urine antigen detection to estimate the proportion of adult community-acquired pneumonia attributable to Streptococcus pneumoniae. *Epidemiol. Infect*. 2010; 138: 1796–1803.
13. Лыткина И.Н., Михеева И.В. Организация иммунопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых, проживающих в учреждении соцзащиты. *Здравоохранение*. 2013; 1: 74–82.
14. Conaty S., Watson L., Dinnes J. et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomized controlled trials. *Vaccine*. 2004; 22 (23–24): 3214–3224.
15. Mangtani P., Cutts F., Hall A.J. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Inf. Dis*. 2003; 3 (2): 71–78.

Поступила 08.09.15

УДК 616.24-002-055.1-053.8

References

1. Yakovlev V.N., Alekseev V.G., Shurpik C.L. Actual issues of improvement diagnosis and prevention of secondary pneumonias. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 1989; 7: 35–38 (in Russian).
2. Shelepov A.M., Smagulov N.K., Mukhametzhonov A.M. Adaptive features in conscript soldiers. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 333 (9): 41–45 (in Russian).
3. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbid. Mortal. Wkly Rep*. 2010; 59 (34): 1102–1106.
4. Ortqvist A., Hedlund J., Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 26: 563–574.
5. Kalin M., Ortqvist A., Almela M. et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J. Infect. Dis*. 2000; 182: 840–847.
6. Fang G.D., Fine M., Orloff J. et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* (Baltimore). 1990; 69: 307–316.
7. Bartlett J.G., Mundy L.M. Community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med*. 1995; 333: 1618–1624.
8. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired pneumonia in adults: clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention. Moscow: RRO, MAKMAC; 2010 (in Russian).
9. Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Maleev V.V. et al. Governmental Sanitary And Epidemiological Regulation In Russian Federation. 3.1.2. Respiratory Infections. Epidemiological Surveillance For Community-Acquired Pneumonia. Official operations manual. MU 3.1.2.3047-13. Moscow; 2013 (in Russian).
10. Bilichenko T.N., Argunova A.N., Antonova O.A. et al. Frequency of pneumococcal pneumonia in adults admitted

- to a therapeutic hospital at three regions of Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2013; 4: 30–36 (in Russian).
11. Sinclair A., Xie X., Teltscher M., Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51 (7): 2303–2310. DOI: 10.1128/JCM.00137-13.
 12. Watt J.P., Moisi J.C., Donaldson R.L.A. et al. Use of serology and urine antigen detection to estimate the proportion of adult community-acquired pneumonia attributable to *Streptococcus pneumoniae*. *Epidemiol. Infect.* 2010; 138: 1796–1803.
 13. Lytkina I.N., Mikheeva I.V. Organizing immune prevention of pneumococcal infection in adult nursing home residents. *Zdravookhranenie*. 2013; 1: 74–82 (in Russian).
 14. Conaty S., Watson L., Dinnes J. et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomized controlled trials. *Vaccine*. 2004; 22 (23–24): 3214–3224.
 15. Mangtani P., Cutts F., Hall A.J. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed coun-

tries: the state of the evidence. *Lancet Inf. Dis.* 2003; 3 (2): 71–78.

Received September 8, 2015
UDC 616.24-002-055.1-053.8

Информация об авторах

Райчева Марина Васильевна – старший врач-терапевт, начальник бронхологического кабинета пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя внутренних войск Министерства внутренних дел России; тел.: (495) 524-89-89; e-mail: rmv23marina@mail.ru
Биличенко Татьяна Николаевна – д. м. н., зав. лабораторией клинической эпидемиологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-11-15, факс: (495) 465-52-64; e-mail: tbilichenko@yandex.ru
Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Author information

Raycheva Marina Vasil'evna, Senior Therapist, Head of Bronchological unit, Pulmonology Department, State Central Army Clinical Hospital of Internal Security Forces, Ministry of Home Affairs of Russia; tel.: (495) 524-89-89; e-mail: rmv23marina@mail.ru
Bilichenko Tat'yana Nikolaevna, MD, Head of Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15, факс: (495) 465-52-64; e-mail: tbilichenko@yandex.ru
Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Уважаемые читатели!

В журнале «Пульмонология» № 6 / 2015 в статье «Тромбоэмболия легочной артерии: клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (2014)» были допущены опечатки.

На стр. 650 в разделе «Антикоагулянты» следует читать: «Стандартная длительность АКТ составляет не менее 3 мес.».

На стр. 659 в разделе «ТЭЛА без шока и гипотензии (ТЭЛА среднего или низкого риска)» должно быть: «Нормотензивные больные, показатели которых отнесены к III и выше классу по PESI или ≥ 1 балла по sPESI, у которых при проведении ЭхоКГ, КТ-ангиографии либо кардиологического тропонинового теста (или всех этих методов) не выявлено отклонений от нормы, относятся к группе умеренного / низкого риска».

Приносим свои извинения.

Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких

Н.А.Кароли, А.В.Бородкин, А.П.Ребров

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Минздрава России: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Цель. Изучена частота встречаемости и клинические особенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) различного генеза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** Среди обследованных пациентов с ХОБЛ у 112 (36,2 %) отмечены признаки недостаточности кровообращения. Больные с сочетанной патологией оказались старше, имели больший индекс массы тела, курили дольше и интенсивнее. Длительность одышки как одного из основных симптомов ХОБЛ также была несколько выше у пациентов с ХОБЛ и ХСН. **Результаты и обсуждение.** Выявлена взаимосвязь между выраженностью бронхообструкции и развитием ХСН. Различий между пациентами с различным генезом ХСН не отмечено. Артериальная гипертензия (АГ) встречалась одинаково часто у больных ХОБЛ при наличии и отсутствии ХСН. Длительность АГ была почти в 2 раза дольше у больных с недостаточностью кровообращения. **Заключение.** У больных ХОБЛ и ХСН фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) достоверно ниже этого показателя у больных ХОБЛ без ХСН. У пациентов с ХСН ишемического генеза фракция выброса ЛЖ была достоверно ниже, чем у больных с ХСН неишемического генеза. Установлены снижение физической работоспособности (6-минутный шаговый тест) и более выраженная гипоксемия у пациентов с ХСН по сравнению с больными без таковой.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45

Different origins of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease

N.A.Karoli, A.V.Borodkin, A.P.Rebrov

V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 112, Bol. Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russia

Summary

The aim of this study was to analyze prevalence, clinical course and pathogenesis of chronic heart failure (CHF) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods.** The study involved 309 patients with COPD who underwent spirometry and Doppler echocardiography. Natriuretic peptide level was measured in blood. **Results.** One hundred and twelve (36.2%) patients had CHF. Patients with comorbidity were older, had higher body mass index, longer and more severe smoking history. Dyspnea as one of the main COPD symptoms existed for longer period in patients with COPD and CHF. CHF was related to severity of the airflow limitation. There was no difference between patients with different origin of CHF. The rate of hypertension was similar in COPD patients with and without CHF, but the duration of hypertension was almost twice as higher in patients with CHF. The left ventricular ejection fraction (LV EF) was significantly lower in COPD patients with CHF compared to those without CHF and was significantly lower in patients with ischaemic CHF compared to CHF of another origin. Also, COPD patients with CHF had significantly lower physical tolerance measured by 6-min walk test and more severe hypoxemia. **Conclusion.** Prevalence of CHF in COPD patients is quite high. CHF is caused both by concomitant cardiovascular disease (coronary heart disease, hypertension, etc.) and actually by progressive chronic cor pulmonale. Unaffected LV EF is seen more often in COPD patients; however, decreased LV EF is associated with coronary heart disease. Development of CHF in COPD patients is also associated with such risk factors as smoking, severe bronchial obstruction, hypoxemia, and tachycardia.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — наиболее часто встречающиеся в клинической практике заболевания: среди американцев ХОБЛ страдают 14 млн, а ХСН — 5 млн [1, 2]. ХОБЛ — болезнь 2-й половины жизни, развивается в большинстве случаев после 40 лет; как правило, к этому времени появляется сопутствующая патология. По данным различных исследований, в 62 % наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявляется ХСН. Распространенность ХСН в популяции составляет $\geq 1,8$ –2,0 %, а среди лиц старше 65 лет возрастает до 6–10 %, при этом декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации больных пожилого возраста. В России ХОБЛ являет-

ся одной из основных после артериальной гипертензии (АГ; 88 %) и ишемической болезни сердца (ИБС; 59 %) причин развития ХСН (13 %) [3]. Таким образом, ХОБЛ в сочетании с ХСН составляют опасный «дуэт», требующий особого внимания.

ХСН при ХОБЛ может быть обусловлена как наличием сопутствующей кардиальной патологии (прежде всего ИБС), так и являться проявлением декомпенсации хронического легочного сердца (ХЛС). В ряде работ установлено, что наличие хронического обструктивного бронхита является независимым фактором риска ИБС наряду с возрастом, курением, уровнем холестерина, систолическим АД (САД) [4, 5]. Даже при небольшом снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в 2–3 раза

увеличивается риск ИБС, инсульта, внезапной смерти независимо от наличия других факторов риска [6, 7]. Результаты нескольких проспективных исследований (*Honolulu Heart Program*, *CARDIA*, *Whitehall Study*, *Cardiovascular Health Study*, *Buffalo Health Study*, *Busselton Health Study* и т. д.) свидетельствуют, что ОФВ₁ является независимым предиктором заболеваемости и смерти от коронарных заболеваний, в т. ч. симптомов ХОБЛ [3, 7, 10]. В работе *D.D. Sinet al* (2005) показано, что ОФВ₁ верхней квантили у здоровых лиц в сравнении с ОФВ₁ нижней квантили риск сердечно-сосудистой смертности выше приблизительно на 75 % независимо от пола. При наличии симптомов хронического бронхита увеличивается риск сердечно-сосудистой смерти примерно на 50 %. При снижении ОФВ₁ на каждые 10 % общая смертность повышается на 14 %, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — на 28 %, риск нефатальных коронарных событий — на 20 %. Заболеваемость ХОБЛ и ИБС прогрессивно нарастает с возрастом и в клинической практике после 40 лет наблюдается достаточно частое их сочетание.

ХЛС является одной из важных проблем современной медицины. По данным ряда работ, в 30–50 % случаев ХОБЛ сопровождаются развитием легочной гипертензии (ЛГ) [9, 10]. Наличие ЛГ утяжеляет прогноз и является одним из основных факторов, определяющих выживаемость больных ХОБЛ. Отмечено, что прогноз жизни больных ХОБЛ становится неблагоприятным при стабилизации ЛГ и развитии недостаточности кровообращения.

Целью работы являлось изучение частоты встречаемости и клинических особенностей ХСН различного генеза у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью обследованы больные ХОБЛ ($n = 309$) старше 40 лет с анамнезом курения ≥ 10 пачко-лет, находившиеся на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD. Критериями исключения являлись другие заболевания органов дыхания, острое нарушение коронарного кровообращения (инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия) за последние 6 мес. перед госпитализацией, миокардиты и пороки сердца в анамнезе, хроническое употребление алкоголя. Пациенты подбирались методом случайной выборки.

Всем выполнялась спирометрия на аппарате *MicroLab* (*Micro Medical Ltd.*, Великобритания). Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате *Apogee CX* (*Siui*, Китай) с использованием датчика частотой 2,75 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме.

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов программ «Биостатистика» и *Statistica*. Среди методов обработки использовались прос-

тая статистика, *t*-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни, частотный критерий Пирсона (χ^2), корреляционный анализ. Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при $p < 0,05$.

Исследование одобрено Комитетом по этике ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Минздрава России.

Результаты и обсуждение

У 112 (36,2 %) из 309 пациентов с ХОБЛ имелись признаки сердечной недостаточности. Наличие ХСН устанавливалось на основании жалоб, анамнеза, оценки клинического состояния, данных ЭхоКГ, определения уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови в соответствии с Национальными рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности.

Пациенты с признаками ХСН были разделены на группы наличия и отсутствия в анамнезе ИМ. У больных 1-й группы ($n = 37$) наиболее вероятно имелась т. н. ХСН ишемического генеза, в то время как во 2-й ($n = 75$) — ХСН неишемического генеза. У всех пациентов с симптомами ХСН отмечены признаки недостаточности по большому кругу кровообращения (отеки, асцит, застойные изменения печени), у 24 (21,4 %) — признаки застойных изменений по малому кругу кровообращения (влажные хрипы в легких, плевральный выпот ($n = 1$), характерные изменения при рентгенологическом исследовании). Ни один пациент не имел изолированных признаков левожелудочковой (ЛЖ) недостаточности. Как видно из данных, представленных в табл. 1, пациенты с сочетанной патологией были старше: в возрасте 65 лет и старше было 36 (18,3 %) пациентов без ХСН и 38 (33,9 %) больных с ХСН ($p < 0,01$). Таким образом, ХСН диагностирована у 51,4 % госпитализированных больных ХОБЛ в возрасте старше 65 лет. Пациенты с ХСН неишемического генеза были моложе, чем больные с ХСН и перенесенным ИМ ($p < 0,001$). Моложе 60 лет (трудоспособный возраст) были 49,7 % пациентов 2-й группы, в то время как в 1-й группе было лишь 32,4 % пациентов аналогичного возраста.

У больных ХОБЛ и ХСН отмечен больший ИМТ, чем у пациентов без ХСН ($p < 0,001$). По данному показателю пациенты с ХСН различного генеза не различались между собой.

Пациенты с сочетанной патологией курили дольше ($p < 0,01$) и интенсивнее ($p < 0,001$), чем больные ХОБЛ без ХСН. Различий между пациентами с разным генезом ХСН не отмечено. Длительность одышки как одного из основных симптомов ХОБЛ также была несколько больше у пациентов с ХОБЛ и ХСН ($p > 0,05$).

У больных ХОБЛ и ХСН установлены более выраженные нарушения функции внешнего дыхания, чем пациентов без ХСН. Среди больных с сочетан-

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных
пациентов ($M \pm \sigma$)
Table 1
Clinical characteristics of patients ($M \pm SD$)

Показатель	Больные без ХСН (n = 197)	Больные с ХСН (n = 112)	p
Возраст, годы	56,6 ± 8,07	61,25 ± 8,17	< 0,001
ИМТ, кг / м ²	25,05 ± 4,64	28,17 ± 6,30	< 0,001
Длительность курения	38,09 ± 9,79	42,16 ± 11,35	< 0,01
Пачко-лет, усл. ед.	44,68 ± 21,90	55,69 ± 26,67	< 0,001
Длительность кашля, годы	17,01 ± 8,39	17,34 ± 8,97	> 0,05
Длительность одышки, годы	7,63 ± 5,26	8,87 ± 5,95	> 0,05
Наличие АГ, n (%)	127 (62,9)	74 (65,5)	> 0,05
Длительность АГ, годы	4,93 ± 5,73	8,69 ± 15,15	< 0,01
Перенесенный ИМ, n (%)	14 (6,9)	37 (32,7)	< 0,001
Стенокардия, n (%)	24 (11,9)	37 (32,7)	< 0,001
САД, мм рт. ст.	138,97 ± 21,59	133,18 ± 22,20	< 0,05
ДАД, мм рт. ст.	87,09 ± 12,24	83,92 ± 12,90	< 0,05
Стадия ХОБЛ, n (%):			
I-II	72 (36,5)	19 (17,0)	< 0,001
III-IV	125 (63,5)	93 (83,0)	< 0,001
ЖЕЛ, %	67,26 ± 19,15	59,35 ± 18,4	< 0,001
ФЖЕЛ, %	48,45 ± 17,57	40,94 ± 19,07	< 0,001
ОФВ ₁ , %	45,16 ± 17,04	34,80 ± 17,42	< 0,001
SaO ₂ , %	94,35 ± 4,86	85,20 ± 12,9	< 0,001
ЧСС, в минуту	79,95 ± 13,49	89,51 ± 15,14	< 0,001
6-МШТ, м	439,76 ± 127,16	294,22 ± 154,79	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	63,17 ± 7,96	57,10 ± 11,16	< 0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ДАД – диастолическое АД; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; SaO₂ – сатурация кислородом артериальной крови; ЧСС – частота сердечных сокращений; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ФВ – фракция выброса.

ной патологией в 1,5 раза чаще отмечалось тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, чем среди пациентов с ХОБЛ без ХСН. Различий по выраженности бронхообструкции и тяжести ХОБЛ среди больных с разным генезом ХСН не отмечено. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между выраженностью бронхообструкции и развитием ХСН.

АГ встречалась одинаково часто у больных ХОБЛ при наличии или отсутствии ХСН. Наличие АГ устанавливалось на основании как минимум трехкратной регистрации повышения АД $\geq 140 / 90$ мм рт. ст. при казуальном измерении АД по методу Н.С.Короткова либо при употреблении пациентом антигипертензивных препаратов. Длительность АГ была почти в 2 раза больше у больных с ХСН ($p < 0,01$). У пациентов с ХСН ишемического генеза АГ длилась в 2 раза дольше, чем у больных ХСН неишемического генеза ($p < 0,001$).

У пациентов без признаков декомпенсации сердечной недостаточности отмечены более высокие уровни САД и ДАД. Это подтверждает данные о том, что при развитии тяжелой дыхательной недостаточности, декомпенсации сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, даже при АГ в анамнезе происходит снижение АД. САД < 120 мм рт. ст. зарегистриро-

вано у 14 больных с сердечной недостаточностью и у 10 пациентов без таковой ($\chi^2 = 4,51$; $p < 0,05$). С другой стороны, эти данные могут отражать большее внимание пациентов и врачей к контролю над АД при появлении симптомов ХСН, особенно при перенесенном ИМ. Так, у больных с перенесенным ИМ САД и ДАД было достоверно ниже, чем у пациентов без ХСН ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), а при ХСН неишемического генеза уровни АД были недостоверно ниже, чем при ХОБЛ без ХСН.

Установлены снижение физической работоспособности (6-МШТ) ($p < 0,001$) и более выраженная гипоксемия ($p < 0,001$) у пациентов с ХСН по сравнению с больными без таковой. Достоверных различий между пациентами с разным генезом ХСН не выявлено. Необходимо отметить повышение ЧСС у пациентов с ХОБЛ и ХСН по сравнению с больными ХОБЛ независимо от генеза ХСН (см. табл. 1–3).

ФВ ЛЖ является одним из ключевых показателей гемодинамики при ХСН и имеет большое прогностическое значение: чем ниже показатель ФВ, тем хуже прогноз. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ и ХСН ФВ ЛЖ достоверно ниже таковой у больных без ХСН ($p < 0,001$). У пациентов с ХСН ишемического генеза ФВ ЛЖ была достоверно ниже, чем у больных с таковой неишемического генеза ($p < 0,001$). Традиционно в исследованиях, посвященных различным аспектам ХСН, принимали участие больные с низкой ФВ (обычно $< 35\%$), т. е. имевшие систолическую сердечную недостаточность. На сегодняшний день лишь для этих больных определены виды лечения, при которых прогноз улучшается. Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ $< 35\%$) отмечалась у 5 пациентов с ХОБЛ и ХСН, у 3 из них имелся ИМ в анамнезе. ФВ $< 45\%$ (используется в ряде исследований как показатель сниженной ФВ) имела у 19 (17%) больных: у 1 пациента без клинических признаков ХСН, у 9 – с ХСН ишемического ($p < 0,001$ с группой без признаков ХСН) и у 9 – неишемического генеза ($p < 0,001$ с группой без признаков ХСН).

Больные с промежуточными значениями ФВ (от 35 до 50%) относятся к т. н. серой зоне и их рекомендуется рассматривать как имеющих незначительную систолическую дисфункцию [11]. Таких пациентов в обследуемой группе было 27: 6 – без признаков ХСН, 10 – с ХСН неишемического ($p < 0,01$ с группой без признаков ХСН) и 11 – с ХСН ишемического генеза ($p < 0,001$ с группой без признаков ХСН).

Нормальная ФВ ($> 50\%$) выявлена у 95,9% пациентов без ХСН и у 76,8% больных с ХСН ($p < 0,001$): у 63 (84%) – с ХСН неишемического генеза и у 23 (62,2%) – с ХСН ишемического генеза ($p < 0,05$ соответственно).

ХСН у пациентов с ХОБЛ может иметь различный генез. Основными причинами развития ХСН в России являются АГ (88%) и ИБС (59%). Для более подробного изучения особенностей ХСН выделены группы пациентов без анамнеза АГ, ИБС (стабильной и нестабильной), мерцательной аритмии

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза ($M \pm \sigma$)
Table 2
Clinical characteristics of patients with ischaemic and non-ischaemic CHF ($M \pm SD$)

Показатель	Больные без ХСН (n = 197)	Больные ХОБЛ с ХСН без ИМ (n = 75)	Больные ХОБЛ с ХСН + ИМ (n = 37)
Возраст, годы	56,6 ± 8,07	60,15 ± 8,11**	63,51 ± 7,93****
Наличие АГ, n (%)	127 (62,9)	51 (67,1)	23 (62,2)
Длительность АГ, годы	4,93 ± 5,73	6,25 ± 15,89	13,95 ± 12,18*****
Перенесенный ИМ, %	14 (6,9)	0	100
Стенокардия, n (%)	24 (11,9)	19 (25)*	18 (48,6)****
ИМТ, кг / м ²	25,05 ± 4,64	28,16 ± 6,41**	28,19 ± 6,17***
Длительность курения, годы	38,09 ± 9,79	41,12 ± 11,29*	44,52 ± 11,39***
Пачко-лет, усл. ед.	44,68 ± 21,90	56,43 ± 28,24**	54,14 ± 23,39***
Длительность кашля, годы	17,01 ± 8,39	18,85 ± 9,12	14,09 ± 7,81*
Длительность одышки, годы	7,63 ± 5,26	9,0 ± 5,65	8,60 ± 6,59
САД, мм рт. ст.	138,97 ± 21,59	133,96 ± 23,40	131,19 ± 19,23*
ДАД, мм рт. ст.	87,09 ± 12,24	85,09 ± 12,65	80,95 ± 13,38**
Стадия ХОБЛ, n (%):			
I–II	72 (36,5)	10 (13,3)***	6 (16,2)*
III–IV	125 (63,5)	65 (86,7)***	31 (83,8)*
ЖЕЛ, %	67,26 ± 19,15	60,06 ± 18,78**	57,64 ± 18,34**
ФЖЕЛ, %	48,45 ± 17,57	42,39 ± 19,31*	37,21 ± 18,06***
ОФВ ₁ , %	45,16 ± 17,04	35,92 ± 16,08***	32,13 ± 20,58***
SaO ₂ , %	94,35 ± 4,86	86,58 ± 12,18***	86,87 ± 11,21***
ЧСС, в минуту	79,95 ± 13,49	90,54 ± 15,9***	87,17 ± 13,27***
6-МШТ, м	439,76 ± 127,16	310,11 ± 159,08***	274,72 ± 150,28***
ФВ ЛЖ, %	63,17 ± 7,96	59,13 ± 10,38***	53,04 ± 11,68****

Примечание: достоверность между группами больных ХОБЛ с различным генезом ХСН: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$. Достоверность различий с пациентами без ХСН: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Notes. For comparisons between patients with ischaemic and non-ischaemic CHF: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$. For comparisons between patients with or without CHF: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$. CHF, chronic heart failure.

(см. табл. 3). Как видно из представленных данных, в отличие от результатов предыдущего анализа пациенты с наличием и отсутствием ХСН были сопоставимы по возрасту, ИМТ. У всех больных ХСН имелись проявления недостаточности кровообращения по большому кругу, в то время как признаки застоя по малому кругу отсутствовали. У пациентов с ХСН также отмечены большие длительность и интенсивность курения. У пациентов с ХСН отмечены более выраженное снижение ОФВ₁ ($p < 0,05$) и тяжесть ХОБЛ, чем у больных без признаков ХСН. Так, у 85 % пациентов с ХСН установлена ХОБЛ III–IV стадии ($p < 0,05$ с группой больных без ХСН). Также у пациентов с сочетанной патологией отмечены признаки более выраженной дыхательной недостаточности (снижение SaO₂), чем у больных без ХСН ($p < 0,001$). Толерантность к физической нагрузке у больных с ХОБЛ и ХСН была ниже, чем у пациентов без ХСН ($p < 0,001$). У пациентов с ХСН и ХОБЛ отмечается склонность к тахикардии по сравнению с пациентами без признаков ХСН ($p < 0,001$).

ФВ ЛЖ у больных обеих групп достоверно не различалась. Необходимо отметить, что у всех пациентов с ХСН ФВ ЛЖ была > 50 %. В то же время у больных ХСН отмечено достоверное повышение САД в легочной артерии по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ХОБЛ без ХСН ($p < 0,001$).

Клиницисты на различных этапах оказания медицинской помощи часто встречаются с пожилыми

Таблица 3
Клиническая характеристика обследованных ($M \pm \sigma$)
Table 3
Clinical characteristics of patients ($M \pm SD$)

Показатель	Больные без ХСН (n = 62)	Больные с ХСН (n = 20)	p
Возраст, годы	55,05 ± 8,64	58,75 ± 9,01	$> 0,05$
ИМТ, кг/м ²	23,60 ± 3,65	25,82 ± 5,81	$> 0,05$
Длительность курения	36,80 ± 9,84	40,47 ± 11,04	$> 0,05$
Пачко-лет, усл. ед.	42,67 ± 18,78	58,68 ± 27,25	$< 0,01$
Длительность кашля, годы	16,52 ± 7,74	20,75 ± 9,46	$< 0,05$
Длительность одышки, годы	7,61 ± 5,17	8,43 ± 4,49	$> 0,05$
САД, мм рт. ст.	125,20 ± 9,95	117,8 ± 11,14	$< 0,01$
ДАД, мм рт. ст.	79,45 ± 5,91	75,56 ± 7,84	$< 0,05$
Стадия ХОБЛ, n (%):			
I–II	31 (50)	3 (15,0)	$< 0,05$
III–IV	31 (50)	17 (85,0)	$< 0,05$
ЖЕЛ, %	68,49 ± 20,02	61,90 ± 28,39	$> 0,05$
ФЖЕЛ, %	50,62 ± 18,76	47,45 ± 28,89	$> 0,05$
ОФВ ₁ , %	48,13 ± 17,91	35,82 ± 21,32	$< 0,05$
SaO ₂ , %	95,18 ± 3,08	80,00 ± 14,23	$< 0,001$
ЧСС, в минуту	79,40 ± 13,83	91,41 ± 16,84	$< 0,001$
6-МШТ, м	441,90 ± 117,2	178,10 ± 70,00	$< 0,001$
ФВ ЛЖ, %	63,69 ± 4,81	62,17 ± 5,76	$> 0,05$
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	39,24 ± 7,54	58,03 ± 18,21	$< 0,001$

пациентами, предъявляющими жалобу на одышку. Основными причинами одышки у пациентов старшей возрастной группы являются ХОБЛ и ХСН. До 2003 г. считалось, что ХСН при ХОБЛ встречается нечасто, а если имеется ХСН, то она преимущественно связана с правожелудочковой недостаточностью вследствие развития ХЛС [12]. Такие взгляды базировались на результатах небольшого числа исследований, опубликованных до 1970 г., выборка пациентов в которых была представлена преимущественно молодыми пациентами с тяжелым ХОБЛ без ИБС. В этих исследованиях систолическая дисфункция ЛЖ была отмечена лишь в 0–16 % случаев. В 1975–1984 гг. были опубликованы данные 5 исследований, в которых отмечена частота ХСН у пациентов с ХОБЛ 10–46 % [12]. Однако взгляд на ХСН как на редко встречающееся состояние при ХОБЛ сохранялся до опубликования в 2003 г. результатов исследования *P.A. McCullough et al.*, в котором частота недиагностированной ХСН составляла 21 % у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой ($n = 417$), обратившихся за экстренной помощью в связи с одышкой [13]. В 2005 г. эти данные были подтверждены в исследовании [14] у пациентов со стабильной ХОБЛ. В дальнейшем в нескольких исследованиях продемонстрирована значимость сочетания респираторной и сердечно-сосудистой патологии.

ХСН имеется у 36,2 % больных ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологическое отделение, что соответствует данным литературы о выявляемости ХСН у больных ХОБЛ [14, 15]. У пациентов с ХСН преимущественно отмечаются признаки недостаточности по большому кругу кровообращения, и лишь у 21,4 % — признаки застоя по малому кругу кровообращения. Такие данные могут быть обусловлены тем, что обследуемые находились на лечении в пульмонологическом отделении. Весьма вероятно, что больные с преимущественными признаками недостаточности ЛЖ госпитализируются в кардиологическое отделение.

ФВ < 45 % выявлена у 19 (17 %) больных ХОБЛ и ХСН, что отличается от данных, полученных в классическом исследовании ($n = 405$) *F.H. Rutten et al.* (2005) [14]. Установлено наличие систолической дисфункции у 50,6 % больных ХОБЛ и ХСН. Возможной причиной расхождения данных может быть то, что в исследовании *F.H. Rutten et al.* все пациенты с ХОБЛ были в возрасте 65 лет и старше, в то время как в представленном в настоящей статье исследовании больные данной возрастной группы составляли лишь 23,9 %: 18,3 % — среди пациентов без ХСН и 33,9 % — среди пациентов с ХСН. В работе *F.H. Rutten et al.* у 38 % больных с ХОБЛ и ХСН отмечены проявления ИБС, в исследовании, обсуждаемом в настоящей статье, таких больных было 33 %. При этом у 24 % пациентов с ХОБЛ и ХСН ишемического генеза отмечена ФВ ЛЖ < 45 %. Именно поэтому *F.H. Rutten et al.* сделан вывод о том, что ИБС является наиболее явной возможной причиной систолической дисфункции, тогда как гипертония, гипертрофия ЛЖ и аритмия были частой причиной диастолической дисфункции.

В то же время полученные данные о частоте выявления систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХОБЛ совпадают с результатами исследования *REPENSAR* [16] ($n = 218$; возраст старше 60 лет). Отмечена также взаимосвязь между нарушением систолической функции ЛЖ и наличием сопутствующей ИБС.

В последние годы стало очевидным, что даже при тяжелой декомпенсации кровообращения у больных ХСН сократительная способность миокарда может быть практически нормальной. Около 50 % всех случаев сердечной недостаточности объясняется именно диастолической дисфункцией ЛЖ. До сих пор обсуждается генез появления клинических признаков сердечной недостаточности по большому кругу у пациентов с ХЛС. Долгие годы центральная роль в развитии правожелудочковой сердечной недостаточности отводилась снижению сократительной способности миокарда правого желудочка из-за развития ЛГ. По данным настоящего исследования, нормальная фракция изгнания ЛЖ (> 50 %) выявлена у 76,8 % больных ХСН ($p < 0,001$): у 63 (84 %) пациентов с ХСН неишемического генеза и у 23 (62,2 %) — ишемического генеза ($p < 0,05$ соответственно). Полученные данные у пациентов с ишемической ХСН в целом соответствуют данным о выявлении ХСН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. В обсервационных популяционных исследованиях, например, в российском исследовании ЭПОХА—О—ХСН среди всех пациентов с сердечной недостаточностью, верифицированной по Фрамингемским критериям, у 56,8 % отмечена ФВ ЛЖ > 50 % [3]. В то же время в группе неишемической ХСН удельный вес пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ был значительно выше. Необходимо отметить, что у всех пациентов в группе ХСН без ИБС и АГ ФВ ЛЖ была сохранена.

В исследовании *F.H. Rutten et al.* (2005) не выявлено ни одного случая ХСН, обусловленной ХЛС, в то время как по данным настоящей работы как минимум 17,9 % больных могут иметь ХСН, обусловленную декомпенсацией ХЛС. Вероятные механизмы развития ХСН неишемического генеза представлены на рисунке.

Отмечено значимое влияние на формирование ХСН таких факторов, как курение, выраженность бронхообструктивных нарушений, гипоксемия. Развивающаяся при ХОБЛ гипоксия и ее компенсаторные механизмы (эритроцитоз, тахикардия) способствуют повышению потребности миокарда в кислороде в условиях недостаточной оксигенации крови и ухудшения микроциркуляции. Длительная работа сердца в подобных условиях приводит к развитию миокардиодистрофии, сопровождающейся снижением сократительной функции миокарда. Гипоксия тканей при ХСН является не только результирующим звеном патогенеза, но и фактором, имеющим непосредственное провоцирующее действие на остальные ведущие его компоненты — снижение насосной способности сердца, преднагрузку, постнагрузку и ритм сердца. Гипоксия является слож-

ным мультикомпонентным, многоступенчатым процессом. Прямые первичные эффекты гипоксии направлены на мишени, локализованные на самых различных уровнях: организменном, системном, клеточном и субклеточном. На субклеточном уровне гипоксия инициирует развитие апоптоза, что также ведет к усугублению течения ХСН.

Сосудистый ответ на гипоксию включает комплекс межклеточных взаимоотношений, которые определяются рядом факторов, в т. ч. цитокинами, факторами роста, биологическими мессенджерами. Гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев. Гипертрофия эндотелиальных клеток связана с повышением количества и размеров клеточных органелл, включая рибосомы, эндоплазматическую сеть, аппарат Гольджи. Структурные изменения эндотелиальных клеток не могут не сопровождаться нарушением его функциональной активности. Известно, что эндотелий легких метаболизирует вазоактивные вещества (ангиотензин I, эндотелин-1, брадикинин, аденин-нуклеотиды, биогенные амины, простагландины E, F, арахидоновую кислоту). В ответ на гипоксию возможно продуцирование эндотелием суживающих субстанций и / или снижение образования вазодилатирующих веществ, повышение проницаемости сосудистой стенки, нарушение ее антитромбогенной активности. При длительной гипоксии у больных ХОБЛ эндотелиальные функции релаксации существенно снижаются, что служит причиной сужения сосудов легких и возникновения ЛГ. На нарушение эндотелиальных функций релаксации у больных ХОБЛ и их взаимосвязи с гипоксией указано рядом авторов [17]. Гипоксия также влияет на синтез эндотелинов, стимулируя экспрессию гена эндотелина-1,

продукцию эндотелина-1 и его рецепторов типа А в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. В исследованиях *in vitro* показано, что, хотя общая активность ангиотензинпревращающего фермента на фоне хронической гипоксии снижена, локальная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента в мелких легочных сосудах и правом желудочке повышена [18].

Хорошо известна роль курения в патогенезе атеросклероза и ИБС. Несмотря на многочисленные доказательства связи курения сигарет с ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией, точные компоненты сигаретного дыма и механизмы, посредством которых они оказывают свое действие при этих состояниях, не были полностью определены. Ограниченная информация, полученная в ряде исследований, позволяет предположить наличие общих путей их развития, поскольку влияние сигаретного дыма способствует воспалению, окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции при этих состояниях. Влияние на функцию эндотелиальных клеток может быть особенно важным, т. к. есть информация, указывающая на то, что табакокурение может ослаблять ангиогенез эндотелиальных клеток легочной артерии при ХОБЛ и вести к повреждению клеток и ремоделированию при сердечно-сосудистом заболевании. Сигаретный дым, являющийся основным этиологическим фактором ХОБЛ, ассоциируется с 50%-ным повышением риска развития ХСН [15].

Необходимо отметить повышение ЧСС у пациентов с ХОБЛ и ХСН по сравнению с больными ХОБЛ независимо от генеза ХСН. Повышение ЧСС, наряду с повышением инотропной функции миокарда и его гипертрофией, является одним из кардиальных механизмов компенсации кровообращения в условиях несостоятельности насосной функции сердца. Эпидемиологические и клинические исследования, проведенные в различных регионах, показали, что увеличение ЧСС в состоянии покоя является независимым маркером риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. При этом обратная зависимость между сердечным ритмом в покое и продолжительностью жизни наблюдается как у здоровых лиц независимо от пола и возраста, так и у пациентов с ИБС, ХСН.

В масштабном исследовании BEAUTIFUL показано, что высокая ЧСС в покое является маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС и дисфункцией ЛЖ (ФВ < 40 %). Через 2 года наблюдения среди пациентов с более высокими исходными показателями ЧСС в покое (> 70 в минуту) частота сердечно-сосудистых осложнений была значительно выше, чем у лиц с ЧСС < 70 в минуту: сердечно-сосудистой смерти — на 34 % ($p = 0,0041$), госпитализации по поводу сердечной недостаточности — на 53 % [19]. В исследовании SHIFT в контрольной группе больных ХСН показано, что при повышении ЧСС в начале наблюдения на 1 сокращение в минуту увеличивается риск развития осложнений (комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти и госпитализации,

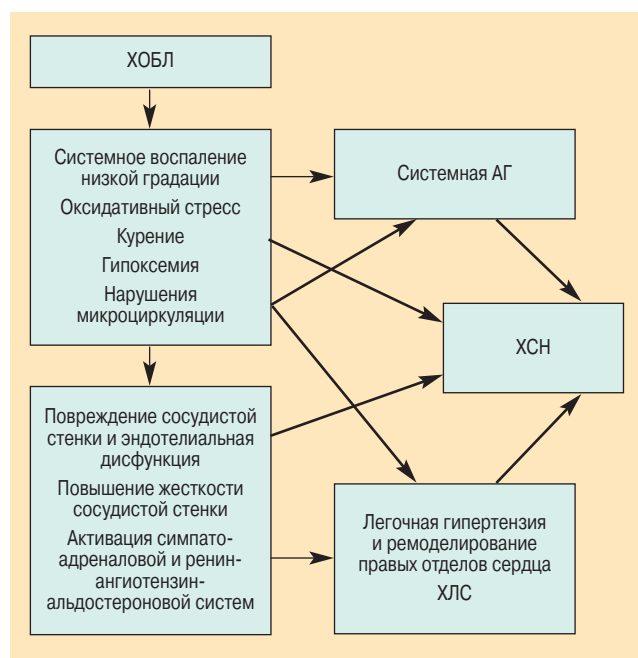


Рисунок. Возможные механизмы формирования ХСН неишемического генеза у больных ХОБЛ

Figure. Possible mechanisms of development non-ischaemic chronic heart failure

связанной с ухудшением ХСН): через 2 года наблюдения — на 3 %, а при повышении на 5 ударов в минуту — на 16 % [20].

Заключение

Частота выявления ХСН у пациентов, госпитализированных по поводу ХОБЛ, достаточно высока (36,2 %). Развитие ХСН у больных ХОБЛ обусловлено как наличием сопутствующей патологии (ИБС, АГ), так и непосредственным прогрессированием ХЛС. В структуре ХСН при ХОБЛ преобладает сердечная недостаточность с сохраненной ФВ, в то время как снижение ФВ ассоциировано с наличием ИБС. Значимое влияние на формирование ХСН оказывают такие факторы как курение, выраженность бронхообструктивных нарушений, гипоксемия, увеличение ЧСС.

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
All authors have declared not having any potential conflict of interest related to the topic of this article.

Литература

1. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 269–280.
2. Jessup M., Brozena S. Medical progress: heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2007–2018.
3. Higgins M., Keller J.B., Wagenknecht L.E. et al. Pulmonary function and cardiovascular risk factor relationship in black and in white young men and women. The CARDIA Study. *Chest.* 1991; 99: 315–322.
4. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet.* 1996; 348: 567–572.
5. Cook D.G., Shaper A.G. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. *Eur. Heart. J.* 1988; 9: 1215–1222.
6. Hole D.J., Watt G.C.M., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
7. Shunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population. *Chest.* 2000; 118: 656–664.
8. Knuiman M.W., James A.L., Divitinin M.L. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann. Epidemiol.* 1999; 9: 297–306.
9. Сильвестров В.П., Суровов Ю.А., Семин С.Н. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования. *Терапевтический архив.* 1991; 3: 103–108.
10. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognosis value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1981; 36: 752–758.
11. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013; 81: 1–94.
12. Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 8 (7): 706–711.
13. McCullough P.A., Hollander J.E., Nowak R.M. et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natri-

uretic peptide in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2003; 10 (3): 198–204.

14. Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1887–1894.
15. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (2): 130–139.
16. Macchia A., Rodriguez Moncalvo J.J., Kleinert M. et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 51–58.
17. Barbera J.A., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892–905.
18. Morrell N.W., Danilov S.M., Satyan K.B. et al. Right ventricular angiotensin converting enzyme activity and expression is increased during hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 393.
19. Swedberg K. Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure. *Eur. Heart J.* 2007; 9 (Suppl. F): 20–24.
20. Swedberg K., Komajda M., Ichael Böhm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376, Issue 9744: 875–885.

Поступила 23.06.15

УДК 616.12-008.46-02:616.24-036.12

References

1. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 269–280.
2. Jessup M., Brozena S. Medical progress: heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2007–2018.
3. Higgins M., Keller J.B., Wagenknecht L.E. et al. Pulmonary function and cardiovascular risk factor relationship in black and in white young men and women. The CARDIA Study. *Chest.* 1991; 99: 315–322.
4. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet.* 1996; 348: 567–572.
5. Cook D.G., Shaper A.G. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. *Eur. Heart. J.* 1988; 9: 1215–1222.
6. Hole D.J., Watt G.C.M., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
7. Shunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population. *Chest.* 2000; 118: 656–664.
8. Knuiman M.W., James A.L., Divitinin M.L. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. *Ann. Epidemiol.* 1999; 9: 297–306.
9. Sil'vestrov V.P., Surovov Yu.A., Semin S.N. Chronic cor pulmonale: mechanisms of development and progress. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1991; 3: 103–108 (in Russian).
10. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognosis value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1981; 36: 752–758.
11. National guidelines of Society of Specialists for Heart Failure, Russian Society of Cardiologists and Russian Scientific Medical Society of Therapists on therapy of chronic heart failure (the 4th ed.). *Serdechnaya Nedostochnost'*. 2013; 81: 1–94 (in Russian).

12. Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 8 (7): 706–711.
13. McCullough P.A., Hollander J.E., Nowak R.M. et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2003; 10 (3): 198–204.
14. Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1887–1894.
15. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (2): 130–139.
16. Macchia A., Rodriguez Moncalvo J.J., Kleinert M. et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 51–58.
17. Barbera J.A., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 892–905.
18. Morrell N.W., Danilov S.M., Satyan K.B. et al. Right ventricular angiotensin converting enzyme activity and expression is increased during hypoxic pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 393.
19. Swedberg K. Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure. *Eur. Heart J.* 2007; 9 (Suppl. F): 20–24.
20. Swedberg K., Komajda M., Ichael Böhm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376, Issue 9744: 875–885.

Received Jun 23, 2015

UDC 616.12-008.46-02:616.24-036.12

Информация об авторах

Кароли Нина Анатольевна – д. м. н. профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России; тел.: (917) 213-69-86; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru
 Бородин Андрей Владимирович – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России; тел.: (917) 981-32-70; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru
 Ребров Андрей Петрович – д. м. н. заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России; тел.: (845) 249-14-37; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Author information

Karoli Nina Anatol'evna, MD, Professor at Department of Hospital Internal Medicine, Medical Faculty, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 213-69-86; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru
 Borodkin Andrey Vladimirovich, PhD student at Department of Hospital Internal Medicine, Medical Faculty, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 981-32-70; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru
 Rebrov Andrey Petrovich, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Medical Faculty, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (845) 249-14-37; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Особенности течения остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

И.Е.Жила, Е.О.Богданова, О.В.Жила, Н.Л.Шапорова, О.В.Дудина, С.Я.Батагов

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой развития остеопороза (ОП) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на фоне неуклонного роста заболеваемости. *Материалы и методы.* С целью выявления особенностей течения ОП при ХОБЛ в женской популяции обследованы пациентки ($n = 79$; средний возраст $66,9 \pm 1,7$ года) с диагностированным постменопаузальным ОП, не принимавшие стероидные гормоны. *Результаты и обсуждение.* У пациенток с ХОБЛ выявлены достоверно более низкие значения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, минеральной плотности костной ткани предплечья (лучевой кости), Т-критерия предплечья на фоне достоверно более частых переломов предплечья по сравнению с больными бронхиальной астмой и пациентками без бронхообструктивной патологии. *Заключение.* Наличие ХОБЛ способствует утяжелению течения постменопаузального ОП.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, FRAX, переломы.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-46-51

Osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease

I.E.Zhila, E.O.Bogdanova, O.V.Zhila, N.L.Shapорова, O.V.Dudina, S.Ya.Batagov

Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia

Summary

The aim of this study was to analyze the course of osteoporosis in elderly females with pulmonary diseases. *Methods.* The study involved females with postmenopausal osteoporosis who did not receive regular treatment with oral steroids. All patients underwent spirometry before and after inhalation of a bronchodilator, bone densitometry with assessment of bone mineral density (BMD) and T-score at the proximal thigh, the lumbar spine and the one third distal forearm. FRAX risk assessment score was also used. *Results.* We examined 79 patients (mean age, 66.9 ± 1.7 years). Female patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) had significantly more frequent forearm fractures, significantly lower FEV₁, BMD at the forearm, and T-score at the forearm compared to patients with asthma and patients without obstructive pulmonary diseases. *Conclusions.* COPD contributes to more severe course of postmenopausal osteoporosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, FRAX, fractures.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является социально значимой патологией, занимая 4-е место в структуре летальности [1]. Распространенность ХОБЛ II стадии и выше, соответствующих критериям GOLD [2], по данным исследования BOLD, среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8 \%$, в т. ч. $11,8 \pm 7,9 \%$ — для мужчин и $8,5 \pm 5,8 \%$ — для женщин [3].

По данным исследования GARD [4, 5], в России выявлена высокая распространенность хронических респираторных заболеваний. Признаки ХОБЛ по результатам спирометрического исследования выявлялись у 21,8 % респондентов. При экстраполяции этих данных на общую популяцию в России предполагаемая доля больных со спирометрическими критериями ХОБЛ составила бы 21 986 100 (15,3 %) человек, что в $> 9,3$ раза превышает официальные статистические данные ($n = 2\,355\,275,6$) [6].

Согласно определению GOLD (2014), ХОБЛ — это заболевание, которое можно предупредить и лечить; характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроничес-

ким воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ [2].

Помимо проявления заболевания со стороны респираторного тракта, описаны системные проявления ХОБЛ. К ним относятся кахексия с потерей жировой массы, гипотрофия и атрофия скелетной мускулатуры, депрессия, анемия, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, васкулопатии малого круга кровообращения и остеопороз (ОП) [7, 8]. Основная причина — системное воспаление, точные механизмы которого в настоящее время изучены недостаточно [9]. Рассматриваются механизмы, включающие действие посредством продуцируемых цитокинов, особое место среди которых отводится фактору некроза опухоли- α и интерлейкинам- 1β , -6 [10–12].

Частота встречаемости ОП при ХОБЛ, согласно официальным данным Российского Респираторного общества (2014), составляет 28–34 % [13].

ВОЗ определяет ОП как системное метаболическое заболевание, для которого характерно снижение плотности кости, нарушение ее микроархи-

тектуры, приводящие к повышению риска переломов (1994) [1].

По результатам российских эпидемиологических исследований показано, что в возрастной группе 50 лет и старше ОП встречается у 30–33 % женщин и 22–24 % мужчин, что при нынешней численности населения составляет > 10 млн [14].

Медико-социальная значимость ОП определяется спонтанными, а также низкотравматичными переломами. Частота переломов шейки бедра в России у лиц 50 лет и старше составила в среднем 105,9 на 100 тыс. населения, чаще у женщин (122,5 на 100 тыс.), тогда как у мужчин – 78,8; частота переломов костей предплечья также чаще встречалась у женщин – 563 на 100 тыс. населения, у мужчин – 426 на 100 тыс. Переломы шейки бедра имеют наибольшую медицинскую и социальную значимость, которая заключается в высокой инвалидизации и смертности. Средние показатели смертности для России составили 30–35 %. Через 1 год после перелома 78 % выживших нуждаются в постоянном стороннем уходе, через 2 года – 65,5 % [15, 16]. Например, Л.И.Дворецкий в своих работах говорит о естественной «возрастной коморбидности» ХОБЛ и ОП [17, 18].

В ряде работ описывается учащение новых случаев ОП и остеопении по мере прогрессирования легочной патологии [19, 20]. Особенно высокой оказалась частота ОП у больных с терминальной стадией различных хронических легочных заболеваний, в т. ч. ХОБЛ, являющихся кандидатами для трансплантации легких [21].

Целью данной работы явилось определение особенности течения ОП у женщин пожилого возраста с патологией легких.

Материалы и методы

Обследованы женщины, страдающие постменопаузальным ОП ($n = 79$; средний возраст $66,9 \pm 1,7$ года), не использовавшие пероральную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) и не получавшие антиостеопоретическую терапию (в т. ч. бифосфонаты). В зависимости от наличия патологии легких все обследуемые были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 31$; средний возраст – $65,9 \pm 2,0$ года) – некурящие женщины с бронхиальной астмой (БА) средней степени тяжести ($n = 20$) и тяжелого течения ($n = 11$); на момент обследования достигнут частичный или полный контроль над БА. 2-я группа ($n = 23$; сред-

ний возраст – $67,7 \pm 2,3$ года) – курящие пациентки с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ (GOLD III, IV) ($n = 12$) с высоким риском обострений (клиническая группа D), а также средней степени тяжести (GOLD II) ($n = 11$) с высоким риском обострений (клинические группы D и C). Средний стаж курения составил $14,0 \pm 2,2$ пачко-лет. Все пациентки 1-й и 2-й групп получали терапию ингаляционными ГКС (иГКС) в суточной дозе 1 000 мкг (по бекламетазону). В 3-ю группу были включены женщины ($n = 25$) без заболевания легких и не имеющие стажа курения. Всем пациенткам, принимавшим участие в исследовании и подписавшим информированное добровольное согласие, выполнялась комплексная оценка функции внешнего дыхания, включающая спирометрию при помощи спирографа MasterScreen (Jaeger, Германия), проведение пробы с бронхолитическим препаратом с последующей пре- и посттестовой оценкой объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Больным всех групп была выполнена остеоденситометрия на денситометре Lunar Prodigy General Electric (GE Healthcare, США) с оценкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и Т-критерия в проксимальном отделе бедра, поясничном отделе позвоночника и костях нижней трети предплечья. Каждой пациентке, основываясь на данных анамнеза, объективных данных и показателей остеоденситометрии, были определены риски остеопоретических переломов в течение 10 лет с использованием инструмента оценки риска перелома (ВОЗ) FRAX® (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=rs>).

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программы IBM SPSS V.19.0 (США). Данные представлены в виде средних арифметических и стандартных отклонений. Категориальные переменные представлены в виде долей в процентах. Сравнение групп осуществлялось с помощью непараметрического теста Манна–Уитни для количественных переменных и критерия χ^2 – для категориальных признаков. При проведении корреляционного анализа использовался коэффициент Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики исследуемых параметров представлены в табл. 1, показатели остеоденсито-

Таблица 1
Основные характеристики пациентов обследованных групп ($M \pm$ стандартное отклонение)
Table 1
Characteristics of patients

Группа	Показатель	n	ИМТ	Средний возраст, годы	ОФВ ₁ , %исх.	Случаи переломов предплечья, %	Случаи переломов позвонков, %
1-я	БА	31	$27,6 \pm 0,9$	$65,9 \pm 2,0$	$76,8 \pm 3,9$	51,6	19,3
2-я	ХОБЛ	23	$25,9 \pm 1,4$	$67,7 \pm 2,3$	$57,1 \pm 3,6^*$	65,2	34,8
3-я	Без патологии легких	25	$27,3 \pm 1,2$	$67,5 \pm 2,0$	$92,9 \pm 1,5^{***}$	44,0	16,0

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; $p \leq 0,05$ в сравнении с группами: * – 1-й и 2-й; ** – 2-й и 3-й; *** – 1-й и 3-й.

Notes. *, $p \leq 0,05$ for comparison between groups 1 and 2; **, $p \leq 0,05$ for comparison between groups 2 and 3; ***, $p \leq 0,05$ for comparison between groups 1 and 3.

Таблица 2
Показатели остеоденситометрии в группах ($M \pm$ стандартное отклонение)
Table 2
Bone mineral density and T-score in patients

Группа	Показатель	n	МПКТ бедра (шейки бедра)	Т-критерий (бедро)	МПКТ позвонков	Т-критерий (позвонки)	МПКТ предплечья (BMD radius)	Т-критерий предплечья (T-score radius)
1-я	БА	31	0,68 $\pm$ 0,02	-2,45 $\pm$ 0,12	0,754 $\pm$ 0,02	-2,38 $\pm$ 0,23	0,63 $\pm$ 0,02	-2,80 $\pm$ 0,17
2-я	ХОБЛ	23	0,680 $\pm$ 0,018	-2,55 $\pm$ 0,12	0,753 $\pm$ 0,03	-2,63 $\pm$ 0,20	0,57 $\pm$ 0,02*	-3,37 $\pm$ 0,18*
3-я	Без патологии легких	25	0,710 $\pm$ 0,017	-2,24 $\pm$ 0,11	0,780 $\pm$ 0,02	-2,53 $\pm$ 0,22	0,63 $\pm$ 0,02**	-2,67 $\pm$ 0,2**

Примечание: $p \leq 0,05$ в сравнении с группами: * – 1-й и 2-й; ** – 2-й и 3-й; *** – 1-й и 3-й.
Notes. *, $p \leq 0.05$ for comparison between groups 1 and 2; **, $p \leq 0.05$ for comparison between groups 2 and 3; ***, $p \leq 0.05$ for comparison between groups 1 and 3.

метрии – в табл. 2. При сравнении пациенток с ХОБЛ значения ОФВ₁, МПКТ предплечья (лучевой кости), Т-критерия предплечья были достоверно выше у пациенток с БА и у женщин без заболевания легких ($p \leq 0,05$). Случаи переломов встречались чаще у больных ХОБЛ по сравнению с пациентами с БА. Достоверно значимых различий показателей течения ОП у пациенток с БА и без заболеваний легких выявить не удалось, однако можно отметить тенденцию к более частым случаям переломов у больных БА на фоне идентичных показателей остеоденситометрии (значений МПКТ).

Как видно из табл. 1, 2 и рис. 1, при сравнении 3 групп у больных ХОБЛ значения ОФВ₁, МПКТ предплечья (лучевой кости), Т-критерия предплечья были достоверно ниже, чем у пациенток с БА и у женщин без заболевания легких ($p \leq 0,05$). Достоверно значимых различий в показателях МПКТ бедра, Т-критерия бедра, МПКТ позвонков, Т-критерия позвонков и ИМТ в группах не найдено.

Наибольшая частота встречаемости переломов предплечья и позвонков также наблюдалась в группе пациенток с ХОБЛ, в то время как у пациенток других групп переломы встречались реже. Так, случаи переломов позвонков встречались более чем в 2 раза чаще у пациенток с ХОБЛ по сравнению с больными без патологии легких.

Оценка риска возникновения остеопоротических переломов и отдельно переломов бедра в течение 10 лет в группах обследуемых представлена в табл. 3 и на рис. 2.

Как видно из табл. 3 и рис. 2, бóльший 10-летний риск остеопоротических переломов и переломов бедра имели пациенты с обструктивной патологией

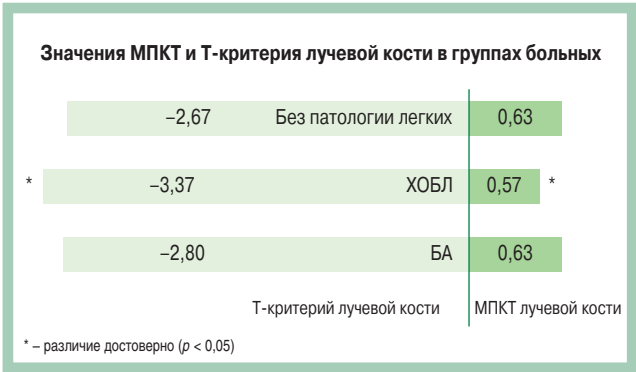


Рис. 1. Значения МПКТ у больных ХОБЛ и БА по сравнению с контрольной группой без обструктивной патологии
Figure 1. Bone mineral density in patients with COPD and asthma compared to controls without bronchial obstructive diseases

легких, причем у больных ХОБЛ 10-летний риск переломов бедра был статистически значимо выше.

При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента Пирсона в данной выборке определялась взаимосвязь показателей спирометрии (ОФВ₁, %исх. и ОФВ₁ после приема бронхолитического препарата, %) и показателей остеоденситометрии у пациентов с обструктивной патологией легких и в группе контроля. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, у пациентов с обструктивной патологией легких (как с БА, так и с ХОБЛ) выявлена достоверная положительная корреляционная связь между значениями ОФВ₁ и анализируемыми показателями МПКТ. Обращает на себя большее число таких связей в группе пациентов с ХОБЛ, тогда как у пациентов с БА – только с показателями МПКТ предплечья.

Таблица 3
Показатели FRAX групп обследуемых ($M \pm$ стандартное отклонение)
Table 3
FRAX score in patients

Группа	Показатель	n	10-летний риск основных остеопоротических переломов (FRAX) [®]	10-летний риск перелома бедра (FRAX) [®]
1-я	БА	31	20,470 $\pm$ 1,102	5,216 $\pm$ 0,727*
2-я	ХОБЛ	23	21,740 $\pm$ 1,158**	7,909 $\pm$ 0,7313****
3-я	Без патологии легких	25	16,470 $\pm$ 1,076***	4,2640 $\pm$ 0,7159

Примечание: $p \leq 0,05$ в сравнении с группами: * – 1-й и 2-й; ** – 2-й и 3-й; *** – 1-й и 3-й; **** – $p \leq 0,01$ – в сравнении 2-й и 3-й групп.
Notes. *, $p \leq 0.05$ for comparison between groups 1 and 2; **, $p \leq 0.05$ for comparison between groups 2 and 3; ***, $p \leq 0.05$ for comparison between groups 1 and 3; ****, $p \leq 0.01$ for comparison between groups 2 and 3.

Таблица 4
Взаимосвязь показателей спирометрии и показателей остеоденситометрии у пациентов обследуемых групп
Table 4
Relationships between spirometry and bone densitometry parameters in patients

	Группы пациентов (показатели остеоденситометрии)	1-я группа	2-я группа	3-я группа
		БА	ХОБЛ	без патологии легких
ОФВ ₁ , % _{исх.}	МПКТ бедра (BMD)	$p > 0,05$	$p < 0,01$ $R = 0,611^{**}$	$p > 0,05$
	Т-критерий бедра		$p < 0,01$ $R = 0,643^{**}$	
	Т-критерий предплечья (T-score radius)	$p < 0,05$ $R = 0,413^*$	$p < 0,01$ $R = 0,546^{**}$	
	МПКТ предплечья (BMD radius)	$p < 0,01$ $R = 0,457^{**}$	$p < 0,05$ $R = 0,418^*$	
ОФВ ₁ после приема бронхолитического препарата, %	МПКТ бедра (BMD)	$p > 0,05$	$p < 0,05$ $R = 0,452^*$	
	Т-критерий бедра	$p > 0,05$	$p < 0,05$ $R = 0,489^*$	
	Т-критерий предплечья (T-score radius)		$p < 0,05$ $R = 0,389^*$	
	МПКТ предплечья (BMD radius)	$p < 0,01$ $R = 0,427^{**}$	$p > 0,05$	

Примечание: * – достоверно при $p < 0,05$; ** – достоверно при $p < 0,01$.
Notes. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

При выполнении корреляционного анализа зависимости показателей спирометрии и остеоденситометрии в группе пациентов без патологии легких не выявлено.

Заключение

Течение ОП при ХОБЛ имеет определенные особенности. Как правило, ОП протекает с большей потерей костной массы по сравнению с пациентами без ХОБЛ, быстрым развитием осложнений в виде переломов костей. Полученные данные свидетельствуют о более тяжелом течении остеопороза у пациентов с ХОБЛ в сравнении с больными БА и без патологии

легких. Это подтверждается достоверно значимым снижением значений МПКТ и Т-критерия предплечья, статистически достоверным увеличением 10-летнего риска основных остеопоротических переломов и переломов бедра (FRAX), а также учащением случаев переломов у этих пациентов. Это доказывает значение фактора курения и системного воспаления на метаболизм костной ткани при ХОБЛ. Отсутствие различий в показателях течения ОП у больных БА и без заболевания легких дает основание предположить минимальное влияние на костный метаболизм терапии ИГКС, а также аллергического воспаления, что требует более детального изучения. С учетом имеющихся данных пациентов с ХОБЛ целесообразно выделять в группу риска развития ОП и проводить меры профилактики на более ранних этапах.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения. <http://www.who.int>
2. <http://www.goldcopd.com/>
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370: 741–750.
4. Итоги проекта GARD. Справочник поликлинического врача. 2014; 10: 40.
5. Итоги проекта GARD. Участковый терапевт. 2014; 5: 18–19.
6. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по

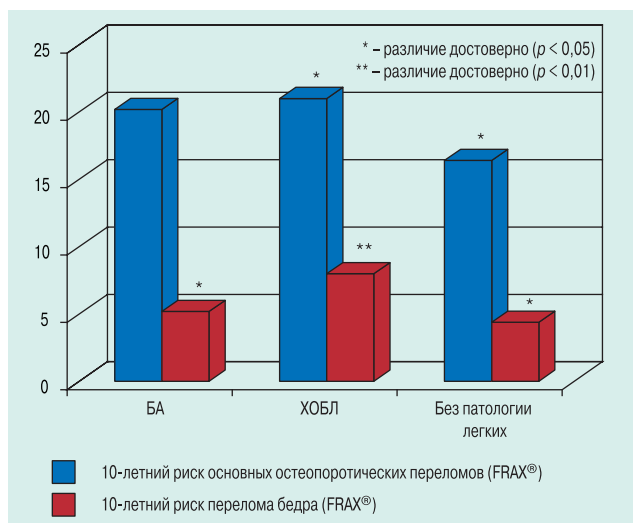


Рис. 2. Риск переломов в течение 10 лет у пациентов обследуемых групп
Figure 2. 10-year fracture risk in patients

- России в 2013 году. Статистические материалы. Часть VII. М., 2014. <http://www.gks.ru>
7. Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А., Глазитов А.В. Эпидемиология и факторы риска хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2009; 1: 42–44.
 8. Бивалос — новая терапевтическая стратегия в лечении постменопаузального остеопороза: вопросы и пути решения. Сателлитный симпозиум в рамках II Российского конгресса по остеопорозу. Ярославль; 2005.
 9. Авдеев С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ. *Врач*. 2006; 12: 3–8.
 10. Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B. et al. EPI-SCAN Steering Committee: Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir. Res.* 2010; 11: 63.
 11. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestation and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165–1185.
 12. Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M. et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 71–78.
 13. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: РРО; 2014: 15.
 14. Беневоленской Л.И., Лесняк О.М., ред. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005: 171.
 15. Торопцова Н.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современном мире. *Русский медицинский журнал*. 2005; 13 (24): 1582–1585.
 16. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment, and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos. Int.* 1998; 8 (Suppl. 4): 51–58.
 17. Дворецкий Л.И. Ведение пожилого больного ХОБЛ. М.: Литтерра; 2005.
 18. Дворецкий Л.И., Чистякова Е.М. Остеопороз у больных ХОБЛ: коморбидность или системное проявление? *Consilium Medicum*. 2007; 12: 42–48.
 19. Клячкина И.Л. Муколитические препараты при продуктивном кашле у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*. 2007. 9 (3): 58–62.
 20. Рожинская Л.Я. Концепция качества кости: Влияние антирезорбтивных препаратов (Миакальцика) на прочность кости. *Русский медицинский журнал*. 2004. 9: 557–631.
 21. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Здоров'я України*. 2010; 2 (231): 26–27.
 22. Results of the GARD project. *Uchastkovyy terapevt*. 2014; 5: 18–19 (in Russian).
 23. Morbidity of females older than 55 yrs and males older than 60 yrs in 2013 in Russia. Statistical findings. Part II. Moscow; 2014. Available at: <http://www.gks.ru> (in Russian).
 24. Zhestkov A.V., Kosarev V.V., Babanov S.A., Glazitov A.V. Epidemiology and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in a large industrial city at the Middle Volga. *Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorov'ya*. 2009; 1: 42–44 (in Russian).
 25. Bivalos is a new therapeutic strategy for management of postmenopausal osteoporosis: questions and solutions. A Satellite Symposium at the 2nd Russian Congress on Osteoporosis. Yaroslavl'; 2005 (in Russian).
 26. Avdeev S.N. Systemic effects of COPD. *Vrach*. 2006; 12: 3–8 (in Russian).
 27. Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B. et al. EPI-SCAN Steering Committee: Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir. Res.* 2010; 11: 63.
 28. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestation and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165–1185.
 29. Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M. et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 71–78.
 30. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdeev S.N. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Moscow: RRO; 2014: 15 (in Russian).
 31. Benevolenskoy L.I., Lesnyak O.M., eds. Osteoporosis. Diagnosis, Prevention and Treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2005: 171 (in Russian).
 32. Toroptsova N.V., Mikhaylov E.E., Benevolenskaya L.I. Current problem of osteoporosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 13 (24): 1582–1585 (in Russian).
 33. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment, and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos. Int.* 1998; 8 (Suppl. 4): 51–58.
 34. Dvoretzkiy L.I. Management of Elderly Patients with COPD. Moscow: *Litterra*; 2005 (in Russian).
 35. Dvoretzkiy L.I., Chistyakova E.M. Osteoporosis in COPD patients: is this comorbidity or a systemic effect? *Consilium Medicum*. 2007; 12: 42–48 (in Russian).
 36. Klyachkina I.L. Mucolytics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and productive cough. *Consilium Medicum*. 2007. 9 (3): 58–62 (in Russian).
 37. Rozhinskaya L.Ya. Bone quality conception. Effects of antiresorptive medications (Miacalcic) on bone strength. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2004. 9: 557–631 (in Russian).
 38. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Zdorov'ya Ukraini*. 2010; 2 (231): 26–27 (in Russian).

Поступила 22.07.15

УДК 616.71-007.234-06:616.24-036.12

Received Jul, 22, 2015

UDC 616.71-007.234-06:616.24-036.12

References

1. Health Organization website. <http://www.who.int> (in Russian).
2. <http://www.goldcopd.com/>
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370: 741–750.
4. Results of the GARD project. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014; 10: 40 (in Russian).

Информация об авторах

Жила Иван Евгеньевич – врач-пульмонолог клиники госпитальной терапии, аспирант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел. /факс: (812) 338-66-97; e-mail: zhila.ie@yandex.ru

Богданова Евдокия Олеговна – младший научный сотрудник НИИ нефрологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел. /факс: (812) 338-66-97; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com

Жила Оксана Владимировна – терапевт клиники госпитальной терапии, аспирант кафедры кафедрой общей врачебной практики (семейной

ной медицины) ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел. / факс: (812) 338-66-97; e-mail: hasana2004@yandex.ru

Шапорова Наталия Леонидовна – д. м. н., профессор, главный семейный врач Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел. / факс: (812) 338-66-97; e-mail: shapnl@mail.ru

Дудина Ольга Владимировна – к. м. н., доцент кафедры кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел. / факс: (812) 338-66-97; e-mail: o-dudina@mail.ru

Батагов Сергей Ярославович – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого с клиникой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел. / факс: (812) 338-71-89; e-mail: sbatagov@mail.ru

Author information

Zhila Ivan Evgen'evich, Pulmonologist at Clinics of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; PhD student at Department of General Medical Practice (Family Medicine), State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University",

Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (812) 338-66-97; e-mail: zhila.ie@yandex.ru

Bogdanova Evdokiya Olegovna, Junior Researcher at Research Institute of Nephrology, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (812) 338-66-97; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com

Zhila Oksana Vladimirovna, Therapist at Clinics of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; PhD student at Department of General Medical Practice (Family Medicine), State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (812) 338-66-97; e-mail: hasana2004@yandex.ru

Shaporova Nataliya Leonidovna, MD, Professor, Chief Family Physician of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (812) 338-66-97; e-mail: shapnl@mail.ru

Dudina Ol'ga Vladimirovna, PhD, Associate Professor at Department of General Medical Practice (Family Medicine), State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (812) 338-66-97; e-mail: o-dudina@mail.ru

Batagov Sergey Yaroslavovich, MD, Professor at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (812) 338-71-89; e-mail: sbatagov@mail.ru

Эпидемиологическая характеристика табакокурения и сравнительная оценка состояния респираторной системы у молодых мужчин

Л.Б.Постникова¹, И.А.Доровской¹, В.А.Костров¹, Э.Т.Манюкова², И.В.Долбин², М.А.Курьшева²

1 – ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница № 28»: 603035, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7;

2 – ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38»: 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22

Резюме

Табакокурение – ведущий фактор риска многих заболеваний, в т. ч. патологии респираторной системы. *Цель.* Оценка распространенности табакокурения у здоровых молодых мужчин и статуса курения респондентов, частоты респираторных симптомов, перенесенных болезней органов дыхания, параметров легочной функции у курящих и некурящих лиц. *Материалы.* Распространенность курения среди молодых мужчин составила 20,9 %, из них 72,5 % начали курить в 16–20 лет. У большинства молодых курильщиков отмечены низкий индекс курения, слабая степень никотиновой зависимости, но высокая приверженность продолжению курения. *Результаты.* В группе курильщиков чаще отмечались респираторные симптомы и аллергические проявления, перенесенные пневмонии и острые респираторные вирусные инфекции по сравнению с некурящими мужчинами. *Заключение.* Опираясь на результаты настоящего исследования, следует подчеркнуть целесообразность углубленного медицинского обследования здоровых курящих молодых мужчин и внедрения антитабачных программ.

Ключевые слова: табакокурение, респираторная система, профилактика, молодые мужчины.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-52-58

Epidemiology of tobacco smoking and assessment of respiratory status of young men

L.B.Postnikova¹, I.A.Dorovskoy¹, V.A.Kostrov¹, E.T.Manyukova², I.V.Dolbin², M.A.Kuryшева²

1 – City Hospital No 28: 7, Chaadaeva str., Nizhny Novgorod, 603035, Russia;

2 – City Clinical Hospital No 38: 22, Chernyshevskogo str., Nizhny Novgorod, 603000, Russia

Summary

The aim of this study was to assess prevalence of tobacco smoking in healthy young men and to investigate smoking status, prevalence of respiratory symptoms and respiratory diseases and to measure lung function in smokers and non-smokers. *Methods.* This was a prospective cohort epidemiological study involving healthy male medical students. The participants fulfilled the GARD questionnaire. All participants underwent spirometry. Physical status was assessed with 1-km race time. *Fagerstrom* test of nicotine dependence was used in smokers. *Results.* The prevalence of tobacco smoking in young men was 20.9%. Smoking was started at the age of 16 – 20 years in 72.5%. Most smokers were mild smokers with low nicotine dependence and high motivation to continue smoking. Smokers more often had respiratory symptoms, acute respiratory infections, pneumonias, and allergy compared with healthy non-smokers. *Conclusion.* Based on the results of this study, thorough medical examinations of healthy young smokers is reasonable. Smoking cessation programs should be developed for this cohort.

Key words: smoking tobacco, respiratory system, prevention, young men.

В настоящее время профилактическому направлению медицины придается большое значение, что подтверждено концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации (РФ) на период до 2020 г., взятой за основу реформы системы здравоохранения [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) характеризует табакокурение как один из ведущих факторов риска, определяющий состояние здоровья нации, поскольку табакокурение представляет собой фактор риска для 6 из 8 основных причин смерти.

Для изучения распространенности курения табака в 2008 г. экспертами ВОЗ инициировано проведение Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (GATS). В исследование были включены 15 стран, в т. ч. Россия. Несмотря на не-

большое число государств, где проводился опрос, доля охваченных составила 58 % всех курящих людей в мире [2].

По итогам исследования GATS отмечено, что Россия занимает лидирующее место по распространенности табакокурения в мире и входит в десятку стран с наибольшей долей курящего населения наряду с Польшей, Турцией, Украиной, Китаем и Вьетнамом. Установлено, что в РФ курят 43,9 млн (39,1 %) взрослого населения, из них мужчин – 30,6 млн (60,2 %), женщин – 13,3 млн (21,7 %) [2].

В последние годы в России наблюдается отчетливая тенденция к увеличению распространенности табакокурения среди молодежи и более раннему началу регулярного потребления табака. Согласно результатам GATS, около 17 % взрослых начинают

ежедневно курить в возрасте моложе 15 лет. Больше всего опрошенных (46,6 %) выкурили 1-ю сигарету в возрасте 15–17 лет, а 14,2 % начали ежедневно курить в возрасте старше 20 лет. Средний возраст начала регулярного курения – 18,1 года [2, 3].

Таким образом, в большинстве случаев начинают курить в школьном или студенческом возрасте. Особенно заметно увеличение распространения табакокурения среди молодых женщин. При сравнении последних данных по распространенности курения в России с показателями середины 1990-х годов отмечается лишь небольшое увеличение числа курящих молодых мужчин и, напротив, резкий подъем приверженности курению (почти в 3,5 раза) молодых женщин [2]. Так, в возрастной группе 19–24 лет удельный вес курящих женщин более чем в 10 раз превышает таковой у женщин старше 65 лет.

По проекту ВОЗ GARD «Эпидемиология хронических заболеваний органов дыхания и факторов риска их развития во взрослой популяции с оценкой эффективности образовательных программ на ведение пациентов с респираторной патологией в первичном звене здравоохранения в Российской Федерации» в российском исследовании ($n = 7\,164$) были представлены новые данные о распространенности табакокурения [4]. Установлено, что по данным 12 регионов РФ (2010–2011) когда-либо курили 3 286 (45,86 %) (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 44,7–47,02 %), из них 2 403 (73,15 %) (95%-ный ДИ – 71,6–74,66 %) сообщили, что продолжают курить. Из числа ранее куривших респондентов 2 135 (65 %) составили мужчины, а 1 152 (35 %) – женщины. Отмечено, что максимум курения приходится на возраст от 20 до 40 лет (> 50 % всех курящих лиц), в то время в старшей возрастной группе (> 60 лет) распространенность курения снизилась до < 35 % [4].

Несмотря на общеизвестные факты, что табакокурение вызывает широкий спектр неинфекционных заболеваний, наследственные болезни и бесплодие, число курильщиков в России неуклонно возрастает [5].

Высокий уровень курения, особенно среди лиц молодого возраста, увеличение распространенности неинфекционных заболеваний, рост смертности в РФ инициировали подписание Россией Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака, в которой содержатся принципы планирования мероприятий (преимущественно ограничительного характера), мобилизации политических и финансовых ресурсов для разработки антитабачной политики [6].

Табак – уникальный продукт: кроме никотина, в нем содержится $> 4\,500$ токсических веществ (органические соединения, тяжелые металлы, свободные радикалы, радиоактивные вещества и т. п.) [7]. При длительном воздействии токсических веществ, содержащихся в сигаретном дыме при курении, индуцируется воспаление в бронхах и легких, поражение кровеносных сосудов, что является причиной формирования бронхолегочной патологии. С целью ранней диагностики хронических заболеваний легких, согласно рекомендациям, при выкуривании

1 пачки сигарет в день на протяжении 10 лет и наличии минимальных респираторных симптомов и даже их отсутствии необходимо проводить исследование функции внешнего дыхания (ФВД) [8].

Таким образом, дальнейшее изучение распространенности табакокурения в различных популяционных группах и его влияния на состояние здоровья, особенно у практически здоровых молодых людей, является актуальным и приоритетным направлением медицинской науки с целью преодоления высокой приверженности населения табакокурению и предупреждения болезней органов дыхания.

Целью исследования явилось изучение распространенности табакокурения, оценка статуса курения у здоровых молодых мужчин и сравнительный анализ клинико-функционального состояния респираторной системы у курящих и некурящих лиц.

Материалы и методы

В организованном коллективе (Нижний Новгород) выполнено проспективное когортное эпидемиологическое исследование молодых мужчин ($n = 678$: возраст $24,38 \pm 2,99$ (20; 37) года), обучавшихся в 2013–2014 гг. в высшем образовательном медицинском учреждении (опрошены 96 % студентов). Все включенные в исследование мужчины после углубленного медицинского обследования признаны практически здоровыми и были сопоставимы по образу жизни, питанию и физической подготовке.

Исследование состояло из 2 этапов: 1-й – самостоятельное заполнение респондентами молодого возраста анкет-опросников GARD (ВОЗ; Минздрав России; ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. Версия 1.1 от 19.03.10), 2-й – определение уровня физической подготовленности и исследование ФВД по данным спирометрии у курящих и некурящих молодых мужчин.

В валидизированный опросник GARD на русском языке включены вопросы для оценки респираторных симптомов (кашель, мокрота, свистящие хрипы, одышка), перенесенных заболеваний органов дыхания и факторов риска (табакокурение, профессиональные вредности, бытовые условия, социальные факторы) [4].

После анализа заполненных анкет GARD все респонденты были разделены на 2 группы: 1-я – курящие мужчины; 2-я – некурящие. У курильщиков оценивался статус курения: степень никотиновой зависимости (тест Фагерстрема), степень мотивации бросить курить и степень мотивации к курению; рассчитывался индекс курения (ИК) – (число сигарет, выкуриваемых за сутки $\times$ годы курения) / 20. ИК ≥ 10 расценивался как высокий риск респираторной патологии [8].

Уровень физической подготовленности молодых мужчин определялся по 5-балльной шкале по результатам, показанным при выполнении упражнения «бег (кросс) на 1 км»: 5 баллов – время < 3 мин 10 с; 4 балла – от 3 мин 10 с до 3 мин 20 с; 3 балла – от 3 мин 20 с до 3 м 30 с; 2 балла – > 3 мин 30 с.

Спирометрическое исследование в группе практически здоровых курящих и некурящих мужчин проводилось на компьютерном спирографе фирмы *Cosmed* (Италия) с определением значений форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (л, %), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (л, %), индекса ОФВ₁ / ФЖЕЛ (%), средней объемной скорости (СОС) выдоха на уровне 25–75 % ФЖЕЛ_{25–75} (%).

Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью программы *SPSS Statistics 19*. Количественные показатели представлены с учетом характера распределения первичных данных: при параметрическом – в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение, при непараметрическом – в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). Сравнение количественных параметров в группах с разной приверженностью проведено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок или с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Изменение количественных параметров в ходе наблюдения оценивалось с помощью *t*-критерия Стьюдента для парных выборок. Для сравнения частоты в независимых выборках использовался критерий χ^2 . Критерием достоверности различий исследуемых параметров считался уровень значимости $p < 0,05$. При $0,1 > p \geq 0,05$ выносилось суждение о наличии статистической тенденции.

Результаты и обсуждение

В соответствии со структурой анкет респондентам задавался вопрос о том, курили ли они когда-нибудь и курят ли сейчас. Под курением понимается не менее 20 пачек сигарет за всю жизнь или не более 1 сигареты в день в течение 1 года к моменту данного опроса [4].

Среди практически здоровых молодых мужчин ($n = 678$) курили 142 (20,9 %) респондента, в группу некурящих лиц включены 536 (79,1 %) человек. Следовательно, табакокурение выявлено у каждого 5-го в возрасте 20–37 лет. Полученные данные сопоставимы с результатами недавно проведенного исследо-

вания среди студентов-медиков, по результатам которого курение в популяции молодых мужчин установлено в 21,7 % случаев [9].

Максимальное число мужчин составили группу в возрасте 20–25 лет (1-я группа – 65,49 %; 2-я – 71,83 %); 11,27 % курящих и 22,39 % некурящих были в возрасте 26–29 лет; 23,24 и 5,78 % респондентов – 30–37 лет.

Средний возраст начала курения в группе практически здоровых курящих мужчин составил $18,91 \pm 2,92$ (10; 31) года. При этом в 10–15 лет начали курить 10 (7,04 %) мужчин, в 16–20 лет – 103 (72,53 %), в 21–25 лет – 25 (17,6 %), в 26–31 год – 4 (2,83 %).

Таким образом, $2/3$ мужчин молодого возраста 1-й группы начали курить в возрасте 16–20 лет (рис. 1).

Изучение статуса курения у активно курящих людей является важным компонентом для разработки комплексной программы по отказу от курения и лечения никотиновой зависимости. С этой целью разработаны специальные опросники, которые позволяют определить степень никотиновой зависимости, мотивации к отказу от курения и приверженности курению. Уточнение интенсивности курения, т. е. определение количества выкуриваемых сигарет в сутки и расчет ИК также дополняют особенности статуса курения курящего человека, что имеет ценность для уточнения риска развития бронхолегочных заболеваний и выбора методов терапии никотиновой зависимости.

По результатам сравнительного анализа суточной потребности в сигаретах у респондентов 1-й группы установлено, что 75 (52,82 %) молодых мужчин выкуривали 6–10 сигарет в день, 37 (26,06 %) – 11–15; 20 (14,08 %) – 1–5 сигарет. В 10 (7,04 %) случаях интенсивность курения была максимальной и составила 16–20 сигарет в сутки (рис. 2).

Известно, что ИК > 10 пачко-лет у курящих свидетельствует о высоком риске хронических заболеваний легких [8]. При сравнительном анализе ИК у обследованных курящих молодых мужчин установлено, что в 97,18 % случаев данный показатель не превышал 10 пачко-лет: у 67 (47,18 %) – < 2 ; у 41 (28,87 %) – 3–4; у 17 (11,97 %) – 5–6; 8 (5,63 %) –

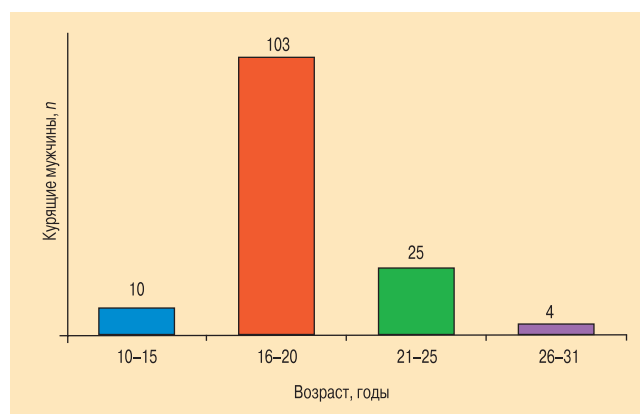


Рис. 1. Распределение курящих молодых мужчин в зависимости от времени начала курения ($n = 142$)
Figure 1. Distribution of young male smokers ($n = 142$) according to age of starting the smoking

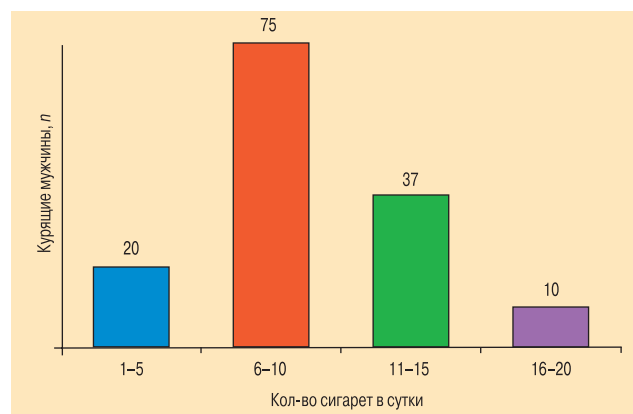


Рис. 2. Распределение практически здоровых курящих молодых мужчин с учетом количества выкуриваемых сигарет в сутки ($n = 142$)
Figure 2. Distribution of healthy young male smokers ($n = 142$) according to number of cigarettes smoked per day

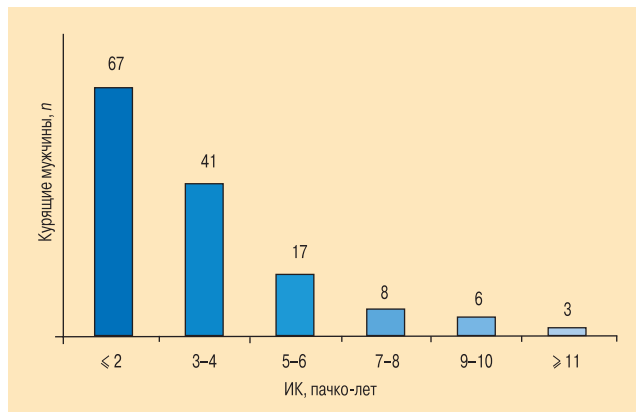


Рис. 3. Распределение практически здоровых курящих молодых мужчин с учетом ИК ($n = 142$)
Figure 3. Distribution of healthy young male smokers ($n = 142$) according to the smoking index

7–8; у 6 (4,23 %) – 9–10 (рис. 3). Только у 3 (2,11 %) курильщиков отмечен ИК > 11 пачко-лет.

Таким образом, молодой возраст у практически здоровых курящих мужчин, короткий период активного курения и небольшое число выкуриваемых сигарет определили малую величину ИК и, следовательно, еще низкий риск респираторной патологии на момент обследования.

Среди 95,07 % курящих мужчин молодого возраста степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема не превышала 4 баллов, т. е. была очень слабой или слабой. Средняя и высокая степень никотиновой зависимости регистрировалась только у 4,93 % курильщиков (рис. 4).

Несмотря на слабую никотиновую зависимость, только у 49 (34,5 %) респондентов 1-й группы установлена высокая степень мотивации бросить курить (7–8 баллов) (рис. 5). При этом 65,49 % курящих мужчин характеризовались низкой мотивацией (62 (43,66 %)) или полным отсутствием (31 (21,83 %)) желания отказаться от курения.

По данным литературы, у лиц с высокой мотивацией к отказу от курения успешное прекращение курения в течение 1 года в 100 % случаев не достигается. Это объясняется тем, что у большинства курящих

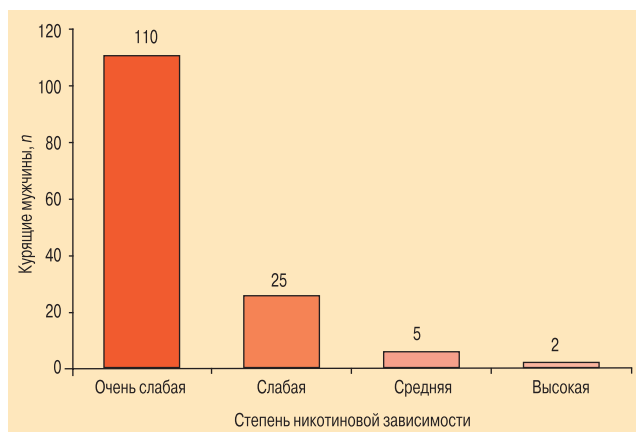


Рис. 4. Распределение практически здоровых курящих молодых мужчин по степени никотиновой зависимости ($n = 142$)
Figure 4. Distribution of healthy young male smokers ($n = 142$) according to nicotine dependence

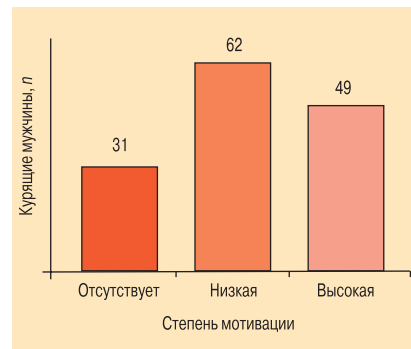


Рис. 5. Распределение практически здоровых курящих молодых мужчин по степени мотивации бросить курить ($n = 142$)
Figure 5. Distribution of healthy young male smokers ($n = 142$) according to motivation to quit smoking

людей развивается никотиновая зависимость высокой степени, при преодолении которой может потребоваться нескольких курсов терапии [8].

В настоящем исследовании отмечено, что приверженность курению в молодом возрасте может быть связана с окружением в семье (курение отца и / или матери). В частности установлено, что у респондентов 1-й группы курящих родителей было достоверно больше (40,14 %) по сравнению с группой некурящих слушателей (30,9 %) ($p = 0,041$).

Респираторные симптомы не всегда заставляют человека обращаться за медицинской помощью, особенно если их интенсивность минимальна. При этом активное выявление респираторных симптомов в общей популяции при наличии факторов рисков может улучшить раннюю диагностику заболеваний органов дыхания [10]. Результаты настоящего исследования согласуются с литературными данными.

На вопрос о наличии кашля утвердительно ответили 13 (9,15 %) курящих респондентов и 1 (0,19 %) некурящий мужчина. На вопросы, детализирующие характер кашля, ответили 13 (9,15 %) человек, при этом 8 (5,63 %) курящих отметили, что кашель беспокоит их > 3 мес. подряд в течение 1 года. Средняя продолжительность кашля у практически здоровых курящих молодых мужчин составила 1,38 ± 1,38 (1; 5) года (рис. 6, табл. 1, 2).

На вопрос об откашливании мокроты утвердительно ответили 13 (9,15 %) курящих и 6 некурящих

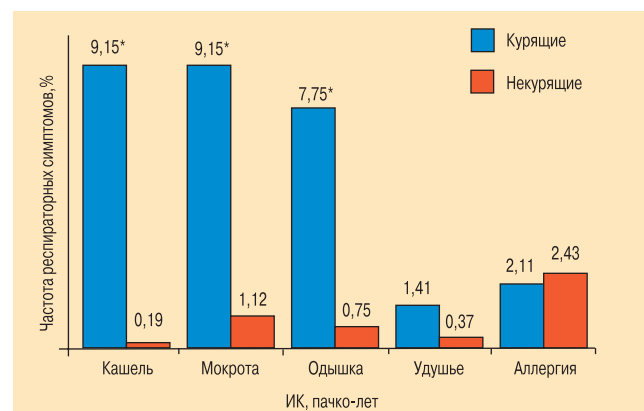


Рис. 6. Частота респираторных симптомов у практически здоровых курящих и некурящих молодых мужчин

Примечание: * - различия между группами достоверны, $p < 0,001$.

Figure 6. Frequency of respiratory symptoms in healthy young male smokers

Note. *, $p < 0.001$.

Таблица 1
Частота респираторных симптомов у практически здоровых курящих и некурящих молодых мужчин; n (%)
Table 1
Frequency of respiratory symptoms in healthy smokers and non-smokers, n (%)

Симптомы	Курящие, n = 142	Некурящие, n = 536	Достоверность различий между группами, p
Кашель	13 (9,15)	1 (0,19)	< 0,001
Мокрота	13 (9,15)	6 (1,12)	< 0,001
Одышка*	11 (7,75)	4 (0,75)	< 0,001
Удушье	2 (1,41)	2 (0,37)	> 0,05
Положительный аллергический анамнез	3 (2,11)	13 (2,43)	> 0,05

Примечание: * – одышка при значительной нагрузке.

Notes. *, dyspnea on high exertion; p, statistical significance of the difference between groups.

Таблица 2
Длительность кашля и откашливания мокроты у практически здоровых курящих и некурящих молодых мужчин
Table 2
Length of cough and sputum production in young male smokers and non-smokers

Характеристика	Курящие, n = 142	Некурящие, n = 536	Достоверность различий между группами, p
Кашель > 3 мес. подряд в течение 1 года, n (%)	8 (5,63)	–	–
Средняя продолжительность кашля, годы	1,38 ± 1,38 (1; 5)	–	–
Откашливание мокроты > 3 мес. подряд в течение 1 года, n (%)	1 (0,19)	3 (0,56)	> 0,05
Средняя продолжительность откашливания мокроты, годы	1,38 ± 1,34 (1; 3)	4,3 ± 3,05 (3; 7)	> 0,05

Note. p, statistical significance of the difference between groups.

мужчин (1,12 %). На вопросы, детализирующие характер мокроты, ответили 13 (9,15 %) человек, при этом 1 (0,19 %) курящий и 3 (0,56 %) некурящих респондентов отметили, что мокрота беспокоит их > 3 мес. подряд в течение 1 года. Средняя продолжительность откашливания мокроты у курящих молодых мужчин составила 1,38 ± 1,34 (1; 3) года, у некурящих – 4,3 ± 3,05 (3; 7) года (см. табл. 1, 2).

Среди опрошенных мужчин одышка при значительной нагрузке достоверно чаще встречалась у курящих – в 11 (7,75 %) случаях по сравнению с 4 (0,75 %) некурящими.

Различий в частоте жалоб на удушье и какие-либо аллергические проявления между исследуемыми группами респондентов не обнаружено.

По результатам анкетирования в анамнезе у практически здоровых курящих и некурящих молодых мужчин статистически значимых различий по часто-

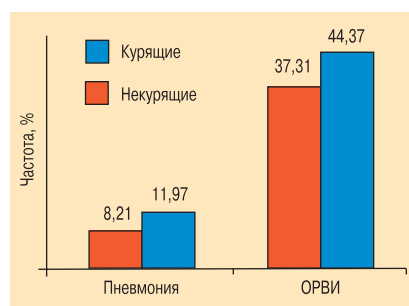


Рис. 7. Частота встречаемости пневмонии и ОРВИ у курящих и некурящих молодых мужчин
Figure 7. Frequency of pneumonias and acute respiratory infections in young male smokers and non-smokers

те перенесенных острых респираторных заболеваний (острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и пневмония) не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 7).

Одним из важных мероприятий по оценке функционального состояния организма является определение физической работоспособности. Наиболее информативный показатель при проведении тестов с физической нагрузкой – это время нагрузки (максимально возможное на момент тестирования время выполнения нагрузки), отражающее уровень физической работоспособности. При анализе оценок по 5-балльной системе, полученных за упражнение «Бег на 1 км» у курящих ($n = 59$) и некурящих ($n = 127$) практически здоровых молодых мужчин, выявлен ряд особенностей (табл. 3): 54,2 % активно курящих мужчин за упражнение «Бег на 1 км» получили оценку «удовлетворительно», в то время как 67 % некурящих – оценки «хорошо» (20,5 %) и «отлично» (46,5 %).

Таким образом, выполнение упражнения «Бег на 1 км» на оценку «удовлетворительно» у большего числа курящих молодых мужчин может косвенно свидетельствовать о снижении адаптационных возможностей у данной категории обследованных.

Исследование ФВД является одним из основных методов ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких [11–13]. С целью выявления болезней органов дыхания у практически здоровых курящих молодых мужчин с респираторными симптомами ($n = 59$) или без таковых и некурящих молодых мужчин ($n = 127$) оценивались показатели ФВД (табл. 4).

Таблица 3
Распределение практически здоровых курящих и некурящих молодых мужчин в зависимости от оценки за выполнение упражнения «Бег на 1 км»; n (%)
Table 3
Distribution of healthy young male smokers and non-smokers according to 1-km race time score, n (%)

Оценка	Курящие, n = 142	Некурящие, n = 536	Достоверность различий между группами, p
Отлично	10 (16,9)	59 (46,5)	< 0,001
Хорошо	15 (25,4)	26 (20,5)	> 0,05
Удовлетворительно	32 (54,2)	33 (26)	< 0,001
Неудовлетворительно	2 (3,4)	9 (7,1)	> 0,05

Note. p, statistical significance of the difference between groups.

Таблица 4
Параметры ФВД в группе курящих и некурящих
молодых мужчин
Table 4
Lung function parameters in young male smokers
and non-smokers

Показатели ФВД	Курящие, n = 59	Некурящие, n = 127	p
ФЖЕЛ, л	5,61 ± 0,81	5,73 ± 0,81	> 0,05
ФЖЕЛ, %	106,56 ± 11,78	106,10 ± 12,20	
ОФВ ₁ , л	4,86 ± 0,78	4,97 ± 0,68	
ОФВ ₁ , %	108,30 ± 14,94	108,60 ± 11,94	
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	86,64 ± 6,57	86,83 ± 6,37	
СОС ₂₅₋₇₅ , %	104,19 ± 7,91	104,41 ± 7,62	

Примечание: p – достоверность различий между группами
Note. p, statistical significance of the difference between groups.

При сравнительном анализе исследуемых параметров вентиляционной функции легких, характеризующих бронхиальную проходимость, у курящих и некурящих молодых мужчин статистически значимых различий не зарегистрировано. Показатели ФВД соответствовали нормативным величинам.

Заключение

Несмотря на высокую осведомленность молодых мужчин, обучавшихся в высшем образовательном медицинском учреждении, 20,9 % опрошенных активно курили, в 72,5 % случаев начало курения приходилось на возраст 16–20 лет.

К отличительным особенностям статуса табакокурения у большинства опрошенных курящих молодых мужчин относятся низкий ИК (< 10 пачко-лет) и слабая степень никотиновой зависимости при одновременно малой степени или полном отсутствии мотивации бросить курить.

Более частое упоминание о респираторных симптомах (кашель, мокрота, одышка) у практически здоровых курящих молодых мужчин по сравнению с некурящими респондентами при нормальных спирометрических показателях согласуется с результатами исследований, в которых табакокурение рассматривается как фактор риска бронхолегочных заболеваний [4].

Подчеркивается целесообразность проведения следующих дополнительных мероприятий у здоровых курящих молодых мужчин:

- углубленное динамическое наблюдение и обследование с обязательным выполнением компьютерной спирометрии;
- активное внедрение антитабачных программ — оценка курения, индивидуальные и групповые беседы, консультирование по отказу от курения, при наличии показаний — медикаментозная терапия никотиновой зависимости;
- ежегодная противогриппозная вакцинация.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.
There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Вартапетова Н.В. Формирование здорового образа жизни: основные стратегии. *Здравоохранение*. 2011; 9: 12–15.
2. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация: становой отчет. М., 2009: 172.
3. Баранов А.А., Кучма В.Р., Звездина И.В. Табакокурение детей и подростков: гигиенические и медико-социальные проблемы и пути их решения. М.: Литтерра; 2007: 216.
4. 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. Pulm. Dis.* 2014; 9: 963–974.
5. Симпсон Д. Врачи и табак. Сложнейшая задача медицины. Центр материалов по контролю над табаком. Лондон; 2008: 68.
6. Всемирное исследование ВОЗ по табаку среди подростков (GYTS) 13–15 лет. *Врачи России против табака*. 2006; 3–4: 3–8.
7. Текст рамочной конвенции по борьбе против табака. ВОЗ; 2003: 27.
8. Тонессен П., Карроззи Л., Фагерстрем К.О. и др. Отказ от курения у больных с респираторными заболеваниями: первоочередной компонент лечения. Пер. с англ. *Пульмонология*. 2010; 2: 9–36.
9. Макарова Е.В., Шония М.Л., Любавина Н.А. и др. Курение у лиц молодого возраста: частота, влияние на функцию легких и сывороточный уровень растворимых молекул адгезии. *Архивъ внутренней медицины*. 2014; 2 (16): 60–63.
10. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Оказание медицинской помощи по отказу от табака. Учебное пособие. М.: Palmarium Academic Publishing. 2013: 69.
11. Постникова Л.Б., Костров В.А., Болдина М.В. и др. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород). *Пульмонология*. 2011; 2: 5–9.
12. Чучалин А.Г. Ранняя диагностика хронической обструктивной болезни легких. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество. М., 2013: 63.
13. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Гиперактивность бронхов курящего человека: диагностика и лечение. Учебное пособие. М.: Palmarium Academic Publishing; 2013: 82.

Поступила 07.05.15
УДК 616.2-055.1-053.8-02:616.89-008.441.33

References

1. Vartapetova N.V. Formation of healthy lifestyle: a general strategy. *Zdravookhranenie*. 2011; 9: 12–15 (in Russian).
2. Global Survey of adult population on tobacco consumption. Moscow; 2009: 172 (in Russian).
3. Baranov A.A., Kuchma V.R., Zvezdina I.V. Tobacco smoking in children and adolescents: hygienic, medical and social problems and solutions. Moscow: Litterra; 2007: 216 (in Russian).
4. 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. Pulm. Dis.* 2014; 9: 963–974.

5. Simpson D. Doctors and Tobacco. Medicine's Big Challenge. Control Information Center. London. 2008; 68 (in Russian).
6. Global Youth Tobacco Survey (GYTS) in adolescents aged 13–15 years. Doctors of Russia against tobacco. 2006; 3–4: 3–8 (in Russian).
7. WHO Frame Convention on Tobacco Control. WHO; 2003: 27 (in Russian).
8. Tønnesen P., Carrozzi L., Fagerström K.O. et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Pul'monologiya*. 2010; 2: 9–36 (in Russian).
9. Makarova E.V., Shoniya M.L., Lyubavina N.A. et al. Smoking in young subjects: rate, impact on pulmonary function and serum soluble adhesion molecules. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2014; 2 (16): 60–63 (in Russian).
10. Sakharova G.M., Antonov N.S. Medical care for quitting the smoking. A Study Guide. Moscow: Palmarium Academic Publishing. 2013: 69 (in Russian).
11. Postnikova L.B., Kostrov V.A., Boldina M.V. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a large industrial center (Nizhny Novgorod). *Pul'monologiya*. 2011; 2: 5–9 (in Russian).
12. Chuchalin A.G. Early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Guidelines. Russian Respiratory Society. Moscow; 2013: 63 (in Russian).
13. Sakharova G.M., Antonov N.S. Bronchial hyperreactivity in smokers: diagnosis and treatment. A Study Guide. Moscow: Palmarium Academic Publishing. 2013; 82 (in Russian).

Received May 07, 2015

UDC 616.2-055.1-053.8-02:616.89-008.441.33

Информация об авторах

Постникова Лариса Борисовна – д. м. н., доцент, руководитель Городского пульмонологического консультативного центра ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница № 28», главный внештатный пульмонолог Минздрава Нижегородской области; тел.: (831)-276-84-12; e-mail: plbreath@mail.ru

Доровской Иван Александрович – врач-терапевт ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница № 28»; тел.: (831) 276-84-12; e-mail: fiatlux2008@rambler.ru

Костров Владимир Александрович – к. м. н., доцент, врач-пульмонолог, консультант ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница № 28»; тел.: (831) 276-84-12; e-mail: vlakostr@yandex.ru

Манюкова Эльвира Тахировна – врач-терапевт ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38»; тел.: (831) 434-20-20; e-mail: Elwira.manyukova@yandex.ru

Долбин Игорь Валентинович – д. м. н., доцент, врач-кардиолог ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38»; тел.: (831) 434-20-20; e-mail: Dolbina.Olesya20@yandex.ru

Курешева Марина Александровна – к. м. н., доцент, врач-терапевт ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38»; тел.: (904) 781-24-31; e-mail: mari196710@rambler.ru

Author information

Postnikova Larisa Borisovna, MD, Assistant Professor, Head of City Pulmonology Reference Center, City Hospital No 28; Chief Pneumologist of Healthcare Ministry of Nizhny Novgorod region; tel.: (831)-276-84-12; e-mail: plbreath@mail.ru

Dorovskoy Ivan Aleksandrovich, Therapist at City Hospital No 28, Nizhny Novgorod, tel.: (831) 276-84-12; e-mail: fiatlux2008@rambler.ru

Kostrov Vladimir Aleksandrovich, PhD, Assistant Professor, pulmonary consultant at City Hospital No 28, Nizhny Novgorod, tel.: (831) 276-84-12; e-mail: vlakostr@yandex.ru

Manyukova El'vira Takhirovna, Therapist at City Hospital No 38, Nizhny Novgorod, tel.: (831) 434-20-20; e-mail: Elwira.manyukova@yandex.ru

Dolbin Igor' Valentinovich, MD, Assistant Professor, Cardiologist at City Hospital No 38, Nizhny Novgorod, tel.: (831) 434-20-20; e-mail: Dolbina.Olesya20@yandex.ru

Kuryшева Marina Aleksandrovna, PhD, Assistant Professor, Therapist at City Hospital No 38, Nizhny Novgorod, tel.: (904) 781-24-31; e-mail: mari196710@rambler.ru

Современные аспекты оценки статуса респираторного здоровья у курящих молодых людей с применением акустического анализа

Н.А.Мокина¹, Н.С.Антонов², Г.М.Сахарова³

1 – ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

2 – ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

3 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Метод аускультации был впервые описан Р.Лаэннеком в 1816 г. В настоящее время аускультация получила свое развитие при акустическом цифровом анализе дыхательных звуков. *Материалы и методы.* Проведено сравнительное исследование среди курящих и некурящих молодых людей с использованием спирометрии, скрининг-опроса и оценки акустической работы дыхания (АРД). В исследовании принимали участие студенты нескольких вузов Самары ($n = 158$; средний возраст – $18,4 \pm 1,1$ года; 91 мужчина (средний возраст – $18,3 \pm 1,2$ года); 67 женщин (средний возраст – $18,4 \pm 1,2$ года)). *Результаты и обсуждение.* Получены значимые различия между показателями спирометрии, частотой хронического бронхита (ХБ) и АРД в группах курящих и некурящих. Степень никотиновой зависимости у них характеризовалась как слабая, а средние значения угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе у курящих находились в нижнем и среднем диапазоне значений, однако уровень мотивации к продолжению табакокурения (стимуляция, потребность, расслабление, поддержка, зависимость, привычка) имел выраженность не ниже средних значений, а показатели спирометрии и АРД были наихудшими у курящих. *Заключение.* У курящих выявлена отрицательная корреляция между объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду и мгновенной объемной скоростью после выдоха 50 % форсированной жизненной емкости легких от начала выдоха и АРД на низкочастотном диапазоне 0,2–1,2 кГц. У курильщиков отмечена и большая частота признаков ХБ по вопроснику Европейского сообщества ста-ли и угля (ЕССУ), следовательно и худший прогноз по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Таким образом, у курящих наряду со спирометрией, оценкой статуса курения и опросом по ЕССУ возможно применение акустического анализа респираторных звуков для расширения комплексной клинико-функциональной оценки, формирования прогноза по ХОБЛ и последующего применения в антитабачных программах.

Ключевые слова: табакокурение, молодежь, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, акустический паттерн дыхания.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-59-63

Assessment of the respiratory health in young smokers using an acoustic analysis

N.A.Mokina¹, N.S.Antonov³, G.M.Sakharova²

1 – Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

3 – Federal Institute of Postgraduate Training, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 91, Volokolamskoe av., Moscow, 123371, Russia

Summary

The aim of this comparative study was a comprehensive analysis of respiratory health in young smokers. *Methods.* An acoustic analysis of respiratory sounds, spirometry, the Fagerström Test for Nicotine Dependence, and the Questionnaire of the European Community for Coal and Steel (ECCS) on respiratory symptoms were used in this study. *Results.* The study involved 158 young subjects aged 18 to 19 years (mean age, 18.4 ± 1.1 years; 91 males). A significant difference in spirometric parameters, prevalence of symptoms of chronic bronchitis and the acoustic work of breathing (AWB) was found between smokers and non-smokers. Nicotine dependence was evaluated as weak with lower to moderate exhaled CO levels. However, motivation to continue smoking was moderate or higher; spirometric and AWB parameters were significantly lower in smokers compared to non-smokers. *Conclusion.* The acoustic analysis of respiratory sounds could be used for clinical and functional evaluation of respiratory status, predicting COPD development and smoking control along with spirometry, specific questionnaires and smoking status assessment.

Key words: smoking, young subjects, chronic bronchitis, COPD, breathe acoustic model.

Курение – глобальная проблема общественного здравоохранения. От болезней, связанных с использованием табачных изделий, умирает 1 из 2 курильщиков. Наиболее часто при этом причиной смерти является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1, 2]. В развитых странах, например, во Франции, табакокурение является причиной более чем 70 000 смертей каждый год [3].

Учитывая растущую распространенность табакокурения среди молодежи и последующее влияние хронического табакокурения на здоровье, а следовательно, и на рост потребления ресурсов здравоохранения [4], весьма актуальной задачей является поиск новых методов объективной оценки функционального состояния дыхательной системы в период раннего, субклинического, формирования изменений функции легких [5].

При исследовании механизмов функциональной респираторной регуляции различных патологических состояний респираторной системы, вызываемых постоянным курением табака, в особенности при хроническом бронхите (ХБ) и ХОБЛ, общепризнанным базовым исследованием является спирометрия [6, 7].

Аускультация как диагностический метод впервые применена Рене Лаэннеком, который в 1819 г. издал свой тематический фундаментальный труд [8]. В настоящее время поиск новых, неинвазивных методов исследования легких по-прежнему остается актуальной задачей медицинской науки. Оценка легочных шумов с помощью фонендоскопа субъективна и в значительной степени зависит от уровня подготовки врача и его опыта. Следует отметить, что одним из активно развивающихся направлений в респираторной диагностике, в т. ч. у курящих, является акустический цифровой анализ дыхательных звуков, который, будучи интегрированным со спирометрией, позволяет расширить возможности ранней диагностики респираторных нарушений [9]. Использование акустического компьютерно-диагностического комплекса позволяет регистрировать (сканировать) респираторный цикл через высокочувствительный датчик, помещаемый в ротовую полость пациента [10]. Фиксирование и оценка амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных звуков по этой технологии, наряду со спирометрией, позволяет расширить объективную оценку функционального состояния дыхательной системы в период субклинического формирования изменений функции легких. Актуальной на сегодняшний день задачей является комплексная оценка функционального состояния дыхательной системы у молодых курильщиков с целью наиболее раннего выявления признаков ХОБЛ [11] с учетом множественного патологического влияния табачного дыма на респираторную систему, усугубляющего течение табачной зависимости и хронического гипоксического стресса [12–14].

Целью настоящего исследования явилось проведение комплексного анализа статуса респираторного здоровья с применением наряду со спирометрией и скрининг-опросом по табакокурению акустического анализа респираторных звуков для расширения комплексной клинко-функциональной оценки и формирования прогноза по ХОБЛ с последующим применением в программах по отказу от потребления табака.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось на базе нескольких вузов Самары. Обследование и опрос начинались после подписания информированного согласия участников. В исследовании принимали участие студенты ($n = 158$: средний возраст — $18,4 \pm 1,1$ года; 91 мужчина (средний возраст — $18,3 \pm 1,2$ года); 67 женщин (средний возраст — $18,4 \pm 1,2$ года)).

У всех проводилась спирометрия при помощи спироанализатора *Super Spiro (MicroMedical, Вели-*

кобритания) с определением основных параметров функции внешнего дыхания: объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковой скорости выдоха (ПСВ); у курящих оценивался уровень угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе.

Проводилось изучение показателей акустического паттерна дыхания (бронхофонография) на аппарате КДК Паттерн (Россия). С помощью прикладной программы *Pattern Analyzer* данные обрабатывались для расчета цифровых количественных показателей, характеризующих респираторный цикл — акустическую работу дыхания (АРД). АРД — это акустический эквивалент работы дыхательных мышц в различных частотных диапазонах (мДж). Сканирование респираторного цикла производится в частотном диапазоне 200–12 600 Гц: АРД-0 — 0,2–1,2 кГц (низкочастотный диапазон); АРД-1 — 1,2–12,6 кГц (общий диапазон); АРД-2 — 5,0–12,6 кГц (высокочастотный диапазон); АРД-3 — 1,2–5,0 кГц (среднечастотный диапазон). С помощью данного комплекса оценивается интенсивность параметров АРД, связанная с усилением турбулентности воздушных потоков по респираторному тракту. Регистрация специфических акустических феноменов, проявляющихся дыхательными шумами, осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот, включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение. Исследование проводится в течение 10 с при спокойном дыхании пациента. Записывается от 4 до 10 респираторных циклов. Набор специальных фильтров предназначен для формирования частотного спектра, содержащего полезную информацию о специфических акустических респираторных феноменах. При нарушении проходимости в верхних и средних дыхательных путях увеличивается АРД, что приводит к изменению данных по АРД в низко- и среднечастотном диапазоне. При нарушении проходимости в нижних дыхательных путях также увеличивается АРД в средне- и высокочастотном диапазоне, при этом нарушение проходимости нижних дыхательных путей может быть вызвано как скоплением мокроты, так и спазмом бронхов и бронхиол [15, 16].

Среди курящих также проводился анализ табачной зависимости по тесту Фагерстрема, индекса курения, а также оценка причин курения и мотивации к отказу от вредной привычки.

Для оценки статуса респираторного здоровья был применен вопросник Европейского сообщества ста-ли и угля (ЕССУ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *IBM SPSS Statistics 19.0*.

Результаты и обсуждение

При скрининг-опросе факт курения подтвердили 44 (48 %) лица мужского пола и 17 (25 %) — женского. Средний стаж курения составил 2,1 года; среднее число выкуриваемых в сутки сигарет — 6,6; у женщин —

2,6, у мужчин — 9,5. При этом был рассчитан индекс курения (ИК) по формуле:

$$\text{ИК (пачко-лет)} = (\text{число сигарет, выкуриваемых в день} \times \text{число лет курения}) / 20.$$

ИК среди курящих составил 2,3 пачко-года: 3,4 пачко-года — у лиц мужского пола и 0,8 — женского. Степень никотиновой зависимости характеризовалась как слабая и составила по Фагерстрему в среднем 1,7 балла: 2,3 — у лиц мужского пола и 1,1 — женского. Оценка причин табакокурения (стимуляция, потребность, расслабление, поддержка, зависимость, привычка) проводилась в зависимости от ранга и выраженности признака: до 7 баллов — слабая; 7–11 — средняя; ≥ 12 — высокая. Все выявленные причины продолжения курения имели выраженность не менее средней и ранжированы следующим образом (рис. 1).

Мотивация к отказу от курения оценивалась следующим образом (рис. 2): 0–3 балла — отсутствие мотивации; 4–6 баллов — слабая; 7–8 баллов — высокая. В целом преобладала низкая мотивация к отказу от курения — 1,9 балла (низкая мотивация или ее отсутствие): у лиц мужского пола — 1,7 балла, женского — 1,1 балла. Таким образом, в целом установлена неготовность (низкая мотивация или ее отсутствие) к отказу от табакокурения.

Показатели спирометрии, хотя и находились в пределах должных значений, были достоверно ниже у курящих (рис. 3): ОФВ₁ у некурящих составил $2,68 \pm 0,65$ %, у курящих — $2,53 \pm 0,69$ %; ФЖЕЛ у некурящих — $3,14 \pm 0,69$ %, у курящих — $2,93 \pm 0,78$ %; ПСВ у некурящих — $5,68 \pm 1,35$ %, у курящих

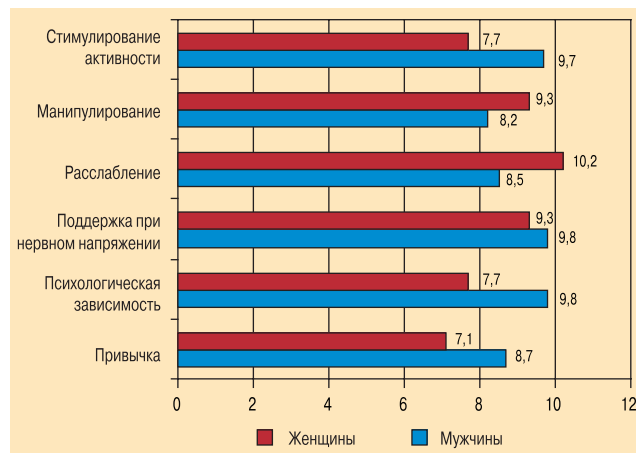


Рис. 1. Оценка причин табакокурения
Figure 1. Reasons for tobacco smoking

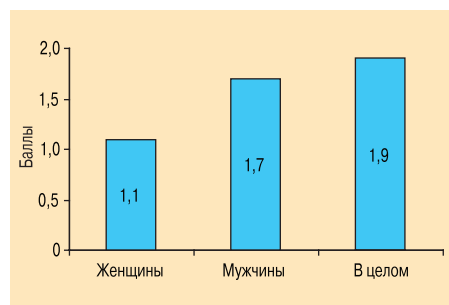


Рис. 2. Оценка мотивации к отказу от табакокурения
Figure 2. Assessment of motivation to smoking cessation

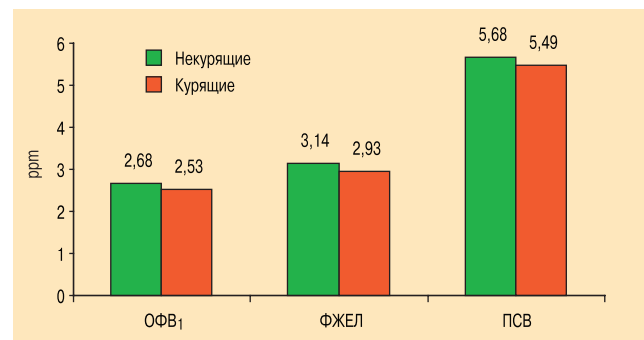


Рис. 3. Результаты спирометрии у курящих и некурящих
Figure 3. Spirometric parameters in smokers and non-smokers

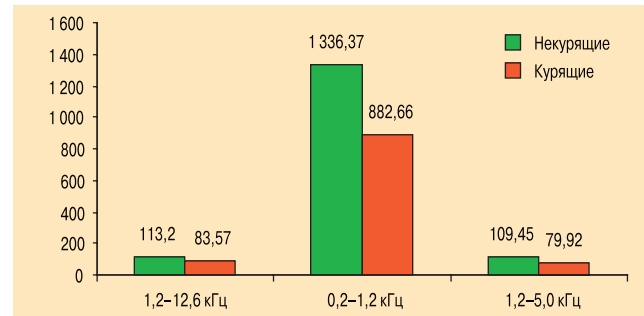


Рис. 4. Результаты акустического респираторного анализа у курящих и некурящих
Figure 4. Results of acoustic respiratory analysis in smokers and non-smokers

$5,49 \pm 1,45$ % ($p < 0,05$). Средние значения СО в выдыхаемом воздухе у курящих находились в нижнем и среднем диапазоне и составляли в целом 5 ppm: 6 ppm — у курящих лиц мужского пола, 3,5 ppm — женского.

Значения АРД в исследуемых группах курящих и некурящих заметно различались (рис. 4).

Получены значимые различия между показателями АРД в исследуемых группах в различных диапазонах: по всему акустическому спектру (1,2–12,6 кГц), в низкочастотном (0,2–1,2 кГц) и в среднечастотном (1,2–5,0 кГц) диапазоне. На частоте 1,2–12,6 кГц составили: у курящих — $113,20 \pm 15,48$ мДж, у некурящих — $83,57 \pm 14,28$ мДж; на частоте 0,2–1,2 кГц: у курящих — $1 336,37 \pm 105,22$ мДж, у некурящих — $882,66 \pm 88,02$ мДж; на частоте 1,2–5,0 кГц: у курящих — $109,45 \pm 14,62$ мДж, у некурящих — $79,92 \pm 13,48$ мДж ($p < 0,05$). Таким образом, у курящих отмечались более интенсивные дыхательные шумы на различных частотах, что также свидетельствовало о большей выраженности бронхиальной обструкции у курящих.

Для выявления ХБ был проведен тест по вопроснику Европейского сообщества стали и угля (ЕССУ), баллы:

- 0 — отсутствие признаков ХБ;
- 1 — ХБ;
- 2 — ХБ с бронхиальной обструкцией.

По данным вопросника ЕССУ, у курящих лиц ХБ был в целом более распространен, чем у некурящих — 1,7 и 1,1 балла соответственно.

При корреляционном анализе у курящих и некурящих показана в целом отрицательная корреляци-

Таблица
Корреляционная зависимость по Пирсону между
показателями спирометрии и акустического
респираторного анализа у курящих*
Table
Pearson's correlations between spirometric and acoustic
respiratory parameters in smokers*

Показатель	N	ОФВ ₁ , %	МОС ₅₀
0,2–1,2 кГц	Корреляция Пирсона	61	61
	р-Уровень	0,025*	0,044*

Примечание: * – только для достоверных различий ($p < 0,05$).
Note. *, $p < 0,05$.

онная зависимость между ОФВ₁ и мгновенной объемной скоростью после выдоха 50 % ФЖЕЛ от начала выдоха (МОС₅₀) и АД на низкочастотном диапазоне (0,2–1,2 кГц) у курящих (см. таблицу).

Влияние табакокурения на функцию легких молодых людей сравнимо с хроническим воздействием производственной пыли и экологических поллютантов [4]. С помощью рутинных методов – спирометрии (что подтверждает данные научной литературы), а также относительно нового метода акустической цифровой оценки функционального состояния респираторной системы – бронхофонографии – при проведении комплексного анализа статуса здоровья курящих с применением акустического анализа респираторных звуков, наряду со спирометрией и скрининг-опросом по табакокурению, показаны достоверные различия состояния функции легких между курящими и некурящими.

Степень никотиновой зависимости характеризовалась как слабая, средние значения СО в выдыхаемом воздухе у курящих находились в низком и среднем диапазоне. В то же время выраженность мотивации к продолжению табакокурения (стимуляция, потребность, расслабление, поддержка, зависимость, привычка) была не ниже средней, что наряду с отмеченной в разных исследованиях в целом низкой мотивацией к отказу от табакокурения у молодых людей [14] свидетельствует о перспективе продолжения потребления ими табака в ближайшие годы, ухудшая прогноз по формированию ХОБЛ в будущем.

В перекрестных исследованиях показано, что у молодых лиц в случае курения рано нарушается функция легких и повышается восприимчивость к развитию ХОБЛ [7]. Согласно полученным результатам, в целом показатели спирометрии были достоверно ниже у курящих, хотя не у всех были выявлены признаки ХБ.

Показатели АД также различались между курящими и некурящими в различных диапазонах частот: по всему акустическому спектру (1,2–12,6 кГц), в низкочастотном (0,2–1,2 кГц) и среднечастотном (1,2–5,0 кГц). Наряду с данными спирометрии и вопросника ЕССУ такие результаты свидетельствовали о наличии субклинических патологических респираторных нарушений и подтверждали неблагоприятный прогноз по формированию ХОБЛ у курящих.

Наличие в целом отрицательной корреляционной зависимости между ОФВ₁, МОС₅₀ и АД на низкочастотном диапазоне (0,2–1,2 кГц) свидетельствует о том, что при снижении значений базового спирометрического показателя (ОФВ₁), а также при снижении МОС₅₀ закономерно происходит усиление значения АД в низком диапазоне частот, отображающего дыхательные бронхиальные акустические шумы.

Заключение

Таким образом, наряду со спирометрией, оценкой статуса курения и опросом по ЕССУ для расширения комплексной клинко-функциональной оценки и формирования прогноза по ХОБЛ с последующим применением в программах по отказу от потребления табака у курящих возможно применение акустического анализа респираторных звуков.

Конфликт интересов по отношению к табачным или фармацевтическим компаниям отсутствует.

Authors do not have any conflict of interest related to tobacco industry or pharmaceutical companies.

Литература

- Guerra S., Stern D.A., Zhou M. et al. Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax*. 2013; 68 (11): 1021–1028. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203538.
- Underner M., Perriot J., Peiffer G. Smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Mal. Respir.* 2014; 31 (10): 937–960.
- Merson F., Perriot J., Underner M. et al. Smoking cessation and social deprivation. *Rev. Mal. Respir.* 2014; 31 (10): 916–936.
- Wang L.Y., Michael S.L. Long-Term Health and Medical Cost Impact of Smoking Prevention in Adolescence. *J. Adolesc. Health*. 2014, Nov. 22. pii: S1054-139X(14)00381-4.
- Siniarska A., Strzyzewska D., Koziel S. Variation in indicators of respiratory functions among Warsaw adolescents in relation to ambient air pollution and smoking. *Coll. Antropol.* 2014; 38 (1): 195–200.
- Косарев В.В., Мокина Н.А. Углубленное исследование биомеханики дыхания в диагностике хронического пылевого бронхита. *Медицина труда и промышленная экология*. 2004; 6: 13–17.
- Luize A.P., Menezes A.M., Perez-Padilla R. et al. PLATINO Team. Assessment of five different guideline indication criteria for spirometry, including modified GOLD criteria, in order to detect COPD: data from 5,315 subjects in the PLATINO study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14075. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.75.
- Billimoria A.R. Rene Laennec. *J. Assoc. Physicians. India*. 2012; 60: 62.
- Palaniappan R., Sundaraj K., Sundaraj S. A comparative study of the SVM and K-nn machine learning algorithms for the diagnosis of respiratory pathologies using pulmonary acoustic signals. *BMC Bioinformatics*. 2014; 15: 223. DOI: 10.1186/1471-2105-15-223.
- Aeries J.E., Cheetham B.M. Current methods used for computerized respiratory sound analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2000; 10 (77): 586–590.
- Burney P., Jithoo A., Kato B. et al. Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chronic obstructive pul-

- monary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty – a BOLD analysis. *Thorax*. 2014; 69 (5): 465–473. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460.
12. Keyser M.M., Goebel L.J. Update on adolescent tobacco cessation. *West Virginia Med. J.* 2014; 110 (4): 46–52.
 13. Minor M., Sondike S. Adolescent smoking cessation methods: a review article. *West Virginia Med. J.* 2014; 110 (4): 16–20.
 14. Pyatin V.F., Tatarnikov V.S., Glazkova E.N. Control of respiratory and hypotensive response during hypoxic chemoreflex by A5 region neurons in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006; 142 (6): 654–656.
 15. Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2002; 2: 33–39.
 16. Гусейнов А.А. Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний легких. *Пульмонология*. 2009; 2: 51–55.
- Поступила 12.01.15
УДК [616.2:613.84]-073
- ## References
1. Guerra S., Stern D.A., Zhou M. et al. Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax*. 2013; 68 (11): 1021–1028. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203538.
 2. Underner M., Perriot J., Peiffer G. Smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Mal. Respir.* 2014; 31 (10): 937–960.
 3. Merson F., Perriot J., Underner M. et al. Smoking cessation and social deprivation. *Rev. Mal. Respir.* 2014; 31 (10): 916–936.
 4. Wang L.Y., Michael S.L. Long-Term Health and Medical Cost Impact of Smoking Prevention in Adolescence. *J. Adolesc. Health*. 2014 Nov. 22. pii: S1054-139X(14)00381-4.
 5. Siniarska A., Strzyzewska D., Koziel S. Variation in indicators of respiratory functions among Warsaw adolescents in relation to ambient air pollution and smoking. *Coll. Antropol.* 2014; 38 (1): 195–200.
 6. Kosarev V.V., Mokina N.A. Detailed investigation of respiratory biomechanics for diagnosis of chronic bronchitis induced by dust exposure. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2004; 6: 13–17 (in Russian).
 7. Luize A.P., Menezes A.M., Perez-Padilla R. et al. PLATINO Team. Assessment of five different guideline indication criteria for spirometry, including modified GOLD criteria, in order to detect COPD: data from 5,315 subjects in the PLATINO study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14075. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.75.
 8. Billimoria A.R. Rene Laennec. *J. Assoc. Physicians. India*. 2012; 60: 62.
 9. Palaniappan R., Sundaraj K., Sundaraj S. A comparative study of the SVM and K-nn machine learning algorithms for the diagnosis of respiratory pathologies using pulmonary acoustic signals. *BMC Bioinformatics*. 2014; 15: 223. DOI: 10.1186/1471-2105-15-223.
 10. Aeries J.E., Cheetham B.M. Current methods used for computerized respiratory sound analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2000; 10 (77): 586–590.
 11. Burney P., Jithoo A., Kato B. et al. Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty – a BOLD analysis. *Thorax*. 2014; 69 (5): 465–473. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460.
 12. Keyser M.M., Goebel L.J. Update on adolescent tobacco cessation. *West Virginia Med. J.* 2014; 110 (4): 46–52.
 13. Minor M., Sondike S. Adolescent smoking cessation methods: a review article. *West Virginia Med. J.* 2014; 110 (4): 16–20.
 14. Pyatin V.F., Tatarnikov V.S., Glazkova E.N. Control of respiratory and hypotensive response during hypoxic chemoreflex by A5 region neurons in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006; 142 (6): 654–656.
 15. Geppe H.A., Malyshev B.C., Lisitsyn M.H. et al. Bronchophonography in diagnosis of childhood bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2002; 2: 33–39 (in Russian).
 16. Guseynov A.A. Acoustic analysis of breath sounds for diagnosis of pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2009; 2: 51–55 (in Russian).

Received January 12, 2015
UDC [616.2:613.84]-073

Информация об авторах

Мокина Наталья Александровна – д. м. н., профессор кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ Самарской области «Самарский областной детский санаторий «Юность»; тел.: (846) 952-94-81; e-mail: mokina-n@yandex.ru

Антонов Николай Сергеевич – д. м. н., зав. кафедрой пульмонологии и респираторной медицины ФГОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России; тел.: (495) 465-48-52, e-mail: pulmo@orc.ru

Сахарова Галина Михайловна – д. м. н., профессор, заместитель директора ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-48-52; e-mail: pulmo@orc.ru

Author information

Mokina Natal'ya Aleksandrovna, MD, Professor at Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Hospital Chief Executive Officer at "Yunost" Samara State Health Resort; tel.: (846) 952-94-81; tel. / fax: (846) 952-87-22; 902 375-49-70; e-mail: yunost-samara@mail.ru; mokina1@mail.ru

Antonov Nikolay Sergeevich, MD, Deputy Director at Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Federal Institute of Postgraduate Training, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-28-45; e-mail: pulmo@orc.ru

Sakharova Galina Mikhaylovna, MD, Professor at Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Federal Institute of Postgraduate Training, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Research and Methodological Center for Tobacco Smoking Control, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo@orc.ru

О ЧЕМ
ВАШ
ПАЦИЕНТ

УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®

СИЛА ДВУХ КОМПОНЕНТОВ

открой новую главу терапии ХОБЛ



88%

1 год

+16
дней

Снижает частоту обострений²

Высокий профиль безопасности^{2,3}

Эффективно снижает одышку¹

Обеспечивает стойкий бронходилатационный эффект²

Увеличивает повседневную активность¹

Снижает частоту обострений²

Высокий профиль безопасности^{2,3}

ИЗВЕСТНЫЕ
В КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ
МОНОКОМПОНЕНТЫ³

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®: Гликопиррония бромид + индакатерол.
Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг+110 мкг.
Регистрационный номер: ЛП-003386

Показания
Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая симптомы и снижающая количество обострений.

Противопоказания
• Повышенная чувствительность к гликопирронию бромиду, индакатеролу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;
• Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
• Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Не рекомендуется одновременный прием с лекарственными препаратами, содержащими другие бета2-адреномиметики длительного действия или м-холиноблокаторы длительного действия.

Способ применения и дозы
Рекомендуемая доза препарата Ультибро® Бризхалер® составляет 110 мкг + 50 мкг (содержание 1 капсулы) 1 раз в сутки.

При отсутствии улучшения функции дыхания, следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать.

Применение у пациентов с нарушением функции почек
Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® должен применяться в рекомендуемой дозе только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Применение у пациентов с нарушением функции печени
Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени не изучалось.

Применение у пациентов старше 75 лет.
Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов в возрасте ≥75 лет.

Способ применения
Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно быстрее. Пациенты должны быть проинструктированы не принимать более 1 дозы препарата в сутки. При использовании препарата Ультибро® Бризхалер® пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании устройства для ингаляции.

Противопоказания
• Препарат Ультибро® Бризхалер® не следует применять одновременно с другими длительно действующими

агонистами бета2-адренорецепторов или длительно действующими блокаторами М-холинорецепторов. • Бронхиальная астма: не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанной с бронхиальной астмой. • Препарат не предназначен для ингаляционной терапии: не следует применять в качестве средства ингаляционной терапии. • Чувствительность: в случае развития реакций гиперчувствительности, препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. • Парadoxальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может приводить к развитию парadoxального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парadoxального бронхоспазма, препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. • Антихолинэргические эффекты, обусловленные гликопирроном: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи. • Сердечно-сосудистые и системные эффекты бета2-адреномиметиков: помимо других бета2-адреномиметиков, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматики, изменением на ЭКГ. • Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острыми инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией); у пациентов с сердечно-сосудистыми расстройствами или гипотензией; у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета2-адреномиметиков. • Пациенты с тяжелой формой нарушения функции почек у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. • Гипокалиемия при применении бета2-адреномиметиков: бета2-адреномиметики могут вызывать значимую гипокалиемию у некоторых пациентов, способную приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов с тяжелой ХОБЛ, гипокалиемия может потенцироваться гипоксией и одновременным лечением препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию нарушения ритма сердца. • Гиперкалиемия при применении бета2-адреномиметиков: изменения клинически значимые изменения концентрации калия в крови (4,1%) при применении в рекомендуемой дозе по сравнению с плацебо (2,3%). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. Пациенты с сокращенным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациентов с сокращенным репродуктивным потенциалом отсутствуют. • Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; применение препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. • Влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности или другие исследования у животных не выявили фертильности или потенциального отрицательного влияния препарата на фертильность у самцов и самок. • Влияние на родовую деятельность: индакатерол может замедлять процесс родов вследствие релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки.

Взаимодействие

• Специальных исследований взаимодействия препарата Ультибро® Бризхалер® с другими лекарственными препаратами не проводили. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Ультибро® Бризхалер® основана на данных по возможным взаимодействиям каждого из его компонентов. • Препарат Ультибро® Бризхалер® не рекомендуется применять одновременно с бета2-адреноблокаторами (исключая глазные капли) при отсутствии веских причин для их одновременного применения. • Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ультибро® Бризхалер® у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинить интервал QT. Препараты с известной способностью вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ могут повышать риск развития желудочковых аритмий. • Одновременное применение препарата с симпатомиметиками может привести к потенцированию нежелательных явлений. • Одновременное лечение производными метилксантина, глюкокортикоидами или некальцийсвязывающими диуретиками может усиливать возможный гипокальциемический эффект бета2-адреномиметиков. • Ингибирование ключевых факторов клиренса индакатерола, CYP3A4 и P-гликопротеина, не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. • Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинэргические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендуется. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гликопиррония с симметидином или другими ингибиторами переноса органических катионов.

Побочные действия

Побочные реакции при применении препарата Ультибро® Бризхалер®
• Нечастые (≥0,1 <1%) и потенциально серьезные: глаукома, гиперчувствительность, сахарный диабет и гиперкалиемия, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. • Очень частые (≥10%): инфекции верхних дыхательных путей. • Частые (≥1%, <10%): вирусфарингит, инфекции мочеполовых путей, синусит, ринит, головкружение, головная боль, кашель, боль в ротовой полости, включая раздражение глотки, дисфония, карес зубов, мышечно-скелетная боль, лириаджа, боль в груди. • Нечастые (≥0,1% <1%): бессонница, парестезия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, сухость во рту, кожный зуд/сыпь, спазм мышц, миалгия, обструкция мочевого пузыря, включая задержку мочи, периферическое отеки, повышение утомляемость. • Частота неизвестна: ангионевротический отек. • О некоторых серьезных нежелательных явлениях, включая гиперчувствительность и ишемическую болезнь сердца, было сообщено как о побочных лекарственных реакциях для препарата Ультибро® Бризхалер® (0,1% по сравнению с 0,0% для плацебо и 0,4% по сравнению с 0,2% для плацебо, соответственно). • У некоторых пациентов: инфекции мочеполовых путей. • Дополнительные побочные реакции при применении гликопиррония бромид и индакатерола в монотерапии: • С неизвестной частотой и потенциально серьезны: парadoxальный бронхоспазм. • С неизвестной частотой: гастроинтерит, боль в конечностях.

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

ООО «Новартис Фарма»
125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корпус 3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70; факс: +7 (495) 967-12-68,
www.novartis.ru



ОДИН РАЗ В СУТКИ
ультибро®
бризхалер®
гликопиррония бромид / индакатерол

На правах рекламы

527138/ULT/BA/03.16/2000

Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов

С.Н.Авдеев¹, З.Р.Айсанов¹, А.С.Белевский², А.А.Визель³, Г.Л.Игнатова⁴, Н.П.Княжеская², И.В.Лещенко⁵, С.И.Овчаренко⁶, В.И.Трофимов⁷, Е.И.Шмелев⁸

1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

3 – ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;

4 – ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64;

5 – ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

6 – ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

7 – ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8;

8 – ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАН: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

Наиболее важными симптомами при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются одышка, кашель и продукция мокроты. По данным различных исследований, у пациентов с ХОБЛ на текущей терапии клинически значимая одышка сохраняется в 50–70 % случаев. Одышка имеет важное прогностическое значение, коррелируя с частотой обострений и выживаемостью больных. Важные критерии эффективности проводимой терапии – снижение выраженности симптомов (в первую очередь – одышки). Инструменты измерения одышки несовершенны, понятие – субъективно, однако существующие количественные инструменты ее оценки позволяют определить степень выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ. Применяемые инструменты (модифицированная шкала Британского Медицинского совета – *Modified Medical Research Council*; *COPD Assessment Test* – CAT) должны быть адаптированы к уровню оказания медицинской помощи (первичное звено, специалист и т. д.). Длительно действующие бронходилататоры являются обязательным компонентом терапии больного ХОБЛ независимо от его фенотипа. Пациенты, получающие комбинированные лекарственные средства, включающие ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), должны быть фенотипированы для определения показаний для назначения ГКС. Длительная терапия иГКС показана пациентам следующих групп: с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ; с высоким риском обострений (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) < 50 %_{дож.} при ≥ 2 неинфекционных обострениях в год или с ≥ 1 госпитализацией по поводу неинфекционного обострения); с эозинофилией мокроты > 3 % и / или > 300 клеток в 1 мл крови с учетом тяжести течения заболевания. При назначении иГКС необходимо учитывать риск побочных эффектов. Не следует добавлять иГКС при ОФВ₁ ≥ 50 %, у пациентов с < 2 обострениями или отсутствием указаний на госпитализацию по поводу обострения ХОБЛ в течение 1 года; иГКС могут быть отменены, если они были назначены не по показаниям. У пациентов с сохраняющейся симптоматикой на фоне монотерапии длительно действующими бронходилататорами, иГКС / длительно действующими β₂-агонистами или без четких показаний к назначению иГКС оптимальным выбором может послужить комбинация индакатерол / гликопирроний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды, комбинированная терапия, одышка.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72

Perspectives of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease: opportunities of dual bronchodilation and a role of inhaled steroids. Expert Council Consensus

S.N.Avdeev¹, Z.R.Aysanov¹, A.S.Belevskiy², A.A.Vizel³, G.L.Ignatova⁴, N.P.Knyazheskaya², I.V.Leshchenko⁵, S.I.Ovcharenko⁶, V.I.Trofimov⁷, E.I.Shmelev⁸

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

2 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia;

3 – Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 49, Butlerova str., Kazan', 420012, Tatarstan Republic;

4 – South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia;

5 – Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia;

6 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia;

7 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia;

8 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy: 2, Yauzskaya walk, Moscow, 107564, Russia

Summary

The most important symptoms of chronic obstructive pulmonary disease are dyspnea, cough and sputum production. According to results of several studies, 50% – 70% of COPD patients under regular therapy continue to experience dyspnea. Dyspnea has a great prognostic importance, it often correlates to exacerbation rate and the patients' survival. Symptom reduction is one of the key outcomes of therapy of COPD. Measuring tools for assessment dyspnea are imperfect as dyspnea is a subjective feature. Nevertheless, available quantitative tools allow assessment symptom severity in COPD patients. Such tools (modified Medical Research Council scale and COPD Assessment Test – CAT) should be adopted to a medical care level (primary, secondary or tertiary care). Long-acting bronchodilators are the essential component of treatment COPD independently on COPD phenotype. COPD phenotype should be diagnosed before administration of combined drugs containing inhaled steroids (ICS). Long-term therapy with ICS is appropriate for the following groups of patients: overlap COPD and asthma phenotype; high risk of exacerbations ($FEV_1 < 50\% \text{ pred.}$, > 2 non-infectious exacerbations or > 1 hospitalization related to non-infectious exacerbation during the previous year); patients with sputum eosinophilia $> 3\%$ and / or blood eosinophilia $> 300 \text{ cells} \times \text{ml}^{-1}$ with consideration of the disease severity. A physician should consider a risk of adverse events of ICS. ICS should not be administered to COPD patients with $FEV_1 > 50\% \text{ pred.}$ or having < 2 acute exacerbations or no one hospitalization related to acute exacerbation of COPD during the previous year. ICS could be withdrawn if their administration did not match these criteria. Patients with persistent symptoms under monotherapy with long-acting bronchodilators, ICS / long-acting β_2 -agonists and who do not match the criteria for treatment with ICS should be treated with indacaterol / glycopyrronium combination.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting bronchodilators, inhaled corticosteroids, combined therapy, dyspnea.

Важность оценки симптомов у пациентов ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее хроническое воспалительное заболевание легких, характеризующееся стойкой бронхиальной обструкцией и проявляющееся одышкой, хроническим кашлем и выделением мокроты [1]. Хроническое воспаление дыхательных путей, лежащее в основе патогенеза ХОБЛ, приводит к сужению малых дыхательных путей, гиперпродукции бронхиального секрета и деструкции легочной паренхимы [2]. Одновременно с увеличением тяжести болезни развиваются системные проявления, включающие снижение массы скелетных мышц, остеопороз, депрессию, поражение сердечно-сосудистой системы [1].

Степень бронхиальной обструкции не дает полного представления о тяжести ХОБЛ. Например, классический маркер бронхиальной обструкции – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) слабо коррелирует с жалобами пациентов, такими как выраженность одышки, переносимость физических нагрузок и качества жизни, связанного со здоровьем [3].

В современную эпоху, которая характеризуется тенденцией к персонализированной медицине, особое внимание врачам следует уделять оценке выраженности симптомов у больных ХОБЛ, поскольку это может помочь в выявлении различных фенотипов заболевания и выработке соответствующей стратегии лечения. В недавно опубликованном общеевропейском наблюдательном клиническом исследовании ASSESS у больных ХОБЛ ($n = 2441$; возраст ≥ 45 лет; $ОФВ_1 < 50\% \text{ долж.}$) изучалось восприятие симптомов и их влияние на повседневные действия [4]. Подавляющее большинство пациентов (92,5 %) сообщили о наличии, по крайней мере, 1 симптома, из таких как одышка, мокрота, кашель, свистящие хрипы или чувство сдавливания в грудной клетке.

Для прогноза течения ХОБЛ важна роль утренних симптомов. Установлена прямая зависимость между числом обострений ХОБЛ и утренними симптомами [5]. В исследовании показано, что у больных,

отмечавших по утрам такие симптомы, как кашель и чрезмерное отделение мокроты, по сравнению с пациентами без утренних симптомов отмечалась более высокая частота обострений за последние 12 мес., а также более частое использование препаратов, облегчающих симптомы в течение дня [5].

Эффективное лечение симптомов должно основываться на индивидуализированной оценке заболевания с целью уменьшить как текущие симптомы, так и будущие риски (многомерная оценка по GOLD). Врачам следует рассматривать симптомы как потенциальную новую мишень долгосрочной терапии, симптомы необходимо оценивать в рутинном порядке, предпочтительно с помощью пациент-ориентированных опросников [1].

Для совокупной оценки выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ могут быть использованы такие валидизированные шкалы, как CAT (COPD Assessment Test) [6], *Breathlessness, Cough, and Sputum Scale* (BCSS) [6], *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) [7] и *EXACT-Respiratory Symptom* (E-RS) [6]. В реальной клинической практике чаще всего используется шкала CAT, которая представляет собой простую и короткую (всего 8 вопросов) стандартную анкету, минимальное клиническое значимое различие для шкалы CAT составляет 2 балла [8].

Одышка – наиболее важный симптом ХОБЛ, служит причиной обращения за медицинской помощью для большинства пациентов и основной причиной инвалидизации, связанной с болезнью. В типичных случаях больные ХОБЛ описывают одышку как чувство «дыхательного усилия», нехватки воздуха, иногда – как удушье. Одышка при ХОБЛ является персистирующей и прогрессирующей. Даже в свои «хорошие дни» больные ХОБЛ испытывают одышку при более низких уровнях физической нагрузки по сравнению с людьми того же возраста без ХОБЛ [9]. По данным ряда исследований, у пациентов с ХОБЛ на текущей терапии клинически значимая одышка сохраняется в 50–70 % случаев [10, 11].

По мере прогрессирования ХОБЛ пациенты часто подсознательно ограничивают свою физическую активность для уменьшения интенсивности одышки. Такое снижение физической активности приводит к оседлому образу жизни и физической дезадаптации, которая способствует дальнейшему прогрессированию одышки [12], при этом подчеркивается важная роль начала оптимальной терапии на ранних этапах течения ХОБЛ, помогающей улучшить или поддержать физическую активность, что, в свою очередь, может потенциально предупредить ухудшение состояния здоровья по нисходящей спирали [12]. Кроме того, выраженность одышки у пациентов с ХОБЛ является надежным предиктором будущих обострений ХОБЛ [13] и неблагоприятного прогноза [14].

Традиционными методами оценки одышки в условиях обычной дневной активности больных являются mMRC — модифицированная шкала Британского медицинского совета (*Modified Medical Research Council*) [15] и шкала BDI (*Baseline Dyspnea Index* — Исходный индекс одышки) [16]. Дополнением шкалы BDI служит эволютивная шкала TDI (*Transition Dyspnea Index* — Транзиторный индекс одышки), при помощи которой оценивается изменение одышки за какой-то временной отрезок. В 2 независимых исследованиях было показано, что у больного ХОБЛ с каждым годом происходит нарастание одышки, что при оценке по шкале mMRC соответствует ежегодному приросту в среднем на 0,1 балла [17], а по шкале TDI — снижение на 0,35 балла в год (данная шкала построена так, что снижение баллов означает усиление одышки) [18]. Минимальное клинически значимое различие для шкалы TDI составляет 1 балл [19].

Другой подход к оценке одышки заключается в том, что пациент оценивает тяжесть одышки непосредственно в момент выполнения конкретной нагрузки, например, при ходьбе или вращении педалей велоэргометра [20]. При этом используются различные протоколы нагрузки, в т. ч. тесты с возрастающей или постоянной нагрузкой. Существует 2 распространенных метода оценки одышки во время нагрузки у больных ХОБЛ — шкала Борга (CR10) и визуальная аналоговая шкала [20]. Отражением выраженности одышки у больных ХОБЛ может быть использование бронходилататоров короткого действия (КДБА) по требованию [19].

Физическая работоспособность больных ХОБЛ зависит от многих факторов, основным из которых является одышка во время физического напряжения. Определенный вклад в снижение физической выносливости больных ХОБЛ могут вносить такие факторы, как снижение силы скелетных мышц, кахексия, нарушение газообмена и др. [3]. Наиболее простым и надежным способом оценки физической работоспособности больных ХОБЛ является 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), реже используются шаттл-тест и эргоспирометрия. Физическая работоспособность больных ХОБЛ служит важным прогностическим фактором. Так, в нескольких

исследованиях показано, что дистанция 6-МШТ и максимальное потребление кислорода на высоте нагрузки ($\dot{V}O_{2\max}$) — более надежный по сравнению с ОФВ₁ предиктор прогноза у больных ХОБЛ, причем по своей предсказательной ценности 6-МШТ и $\dot{V}O_2$ приблизительно равнозначны [21, 22]. Медикаментозная терапия, направленная на уменьшение одышки у больных ХОБЛ, позволяет им увеличить объем выполняемой физической нагрузки.

Роль иГКС в терапии пациентов ХОБЛ

В настоящее время существенные изменения претерпевают подходы к назначению ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при ХОБЛ. В многочисленных исследованиях доказано, что при использовании иГКС (при ХОБЛ обычно назначаются в виде фиксированных комбинаций с длительно действующими β_2 -агонистами — ДДБА) достоверно уменьшается число обострений ХОБЛ — в среднем на 25 % [23]. Кроме того, получены данные, что при терапии иГКС замедляется прогрессирование ХОБЛ [24], а также улучшается прогноз у определенных групп пациентов с ХОБЛ [25]. Согласно международным клиническим рекомендациям, терапия иГКС рекомендована только больным ХОБЛ с высоким риском развития повторных обострений (≥ 2 обострений за последний год; ОФВ₁ < 50 % долж., т. е. группы C и D (GOLD), которые недостаточно контролируются при помощи ДДБА [1].

Однако в реальной жизни врачи часто не следуют клиническим рекомендациям. По данным нескольких наблюдательных исследований, проведенных в разных странах, иГКС назначаются больным избыточно — их получают до 70 % всех пациентов с ХОБЛ, в т. ч. ≤ 35 % больных ХОБЛ групп A и B (GOLD) [26].

Следует помнить, что иГКС при ХОБЛ эффективны далеко не у всех пациентов. Например, J.-H. Lee *et al.* представлены результаты исследования, в котором протестирована гипотеза о том, что больные с различными фенотипами ХОБЛ по-разному отвечают на терапию иГКС / ДДБА [27]. Оказалось, что терапия иГКС / ДДБА не приводит к каким-либо функциональным или клиническим изменениям у больных с преимущественно эмфизематозным фенотипом ХОБЛ.

Кроме того, терапия иГКС сопряжена с достаточно широким спектром местных и системных нежелательных явлений, особенно при длительном назначении высоких доз иГКС [28]. Среди таких нежелательных явлений чаще всего встречаются ротоглоточный кандидоз, катаракта, глаукома, нередко развиваются остеопороз и переломы костей, васкулопатии, сахарный диабет, реактивация туберкулеза, подавление коры надпочечников и т. п. [29]. В последние годы в число нежелательных явлений терапии иГКС у пациентов ХОБЛ также включено повышение риска развития пневмонии. В крупном когортном исследовании [30] ($n = 135\,445$) у больных ХОБЛ продемонстрировано статистически досто-

верное дозозависимое повышение риска пневмонии при использовании иГКС у больных с впервые диагностированной ХОБЛ: примерно на 28 % при низких дозах, на 111 % — при средних и на 224 % — при высоких дозах иГКС. Развитие пневмонии также сопровождается увеличением стоимости медицинского обслуживания пациентов с ХОБЛ. Механизм развития пневмонии у больных ХОБЛ на фоне лечения иГКС окончательно не выяснен, но, возможно, связан со снижением местной иммунной защиты дыхательных путей: уменьшением объема лимфоидной ткани и снижением адаптивного иммунного ответа в периферических отделах легких наряду с окклюзией мелких дыхательных путей слизистыми пробками. Не исключено, что разные представители иГКС обладают разной иммуносупрессивной активностью [31]. С другой стороны, повышение частоты пневмонии у больных ХОБЛ на фоне лечения иГКС не влияет на летальность, хотя такие данные ограничены [29]. Таким образом, рекомендуется взвешивать риск и пользу при назначении иГКС больным ХОБЛ, особенно переносящим частые респираторные инфекции.

Вполне вероятно, что иГКС могут быть более эффективны у определенных групп пациентов с ХОБЛ или фенотипов ХОБЛ, т. к. ХОБЛ является комплексным и гетерогенным заболеванием с различными патофизиологическими механизмами. Назначение иГКС с позиции фенотипирования ХОБЛ сегодня представляется наиболее оправданным [32]. К числу иГКС-чувствительных фенотипов ХОБЛ могут быть отнесены больные с сочетанием бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ, частыми обострениями и повышенным содержанием эозинофилов в мокроте или в крови [28, 29]. Безусловно, по-прежнему есть много сложностей: не при всех частых обострениях (особенно вызванных бактериальной инфекцией) требуется терапия иГКС; у ряда пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ могут быть такие изменения дыхательных путей (ремоделирование и нейтрофильное воспаление), при которых иГКС также неэффективны; и наконец, нет точных и универсальных критериев эозинофилии мокроты и крови (чаще всего приводятся такие пороговые значения: $\geq 3\%$ — для мокроты и ≥ 300 клеток в 1 мл — для крови) [32].

Ключевым аспектом при назначении терапии иГКС пациентам с ХОБЛ является вопрос баланса «польза / риск» у каждого конкретного больного, например, благоприятные эффекты по уменьшению числа обострений ХОБЛ против риска развития пневмонии. Для больных ХОБЛ с $\text{ОФВ}_1 > 50\%$ без частых обострений чаша весов баланса «польза / риск» склоняется в пользу прекращения терапии иГКС. Результаты о возможности безопасной отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ были получены в открытом исследовании OPTIMO [33] и рандомизированном исследовании INSTEAD [34]. В эти исследования включались больные ХОБЛ без высокого риска обострений ($\text{ОФВ}_1 > 50\%$ и не более 1 обострения в год — в исследовании OPTIMO;

$\text{ОФВ}_1 = 50\text{--}80\%$ и отсутствие обострений в течение 1 года — в исследовании INSTEAD) [33, 34]. Однако отмена иГКС у некоторых больных ХОБЛ может быть связана с ухудшением легочной функции и повышением риска обострений [35]. В 12-месячном рандомизированном исследовании WISDOM ($n = 2\,485$; пациенты с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ; средний ОФВ_1 — 33% ; ≥ 1 документированное обострение за предыдущий год; проведение тройной терапии: тиотропия бромид, салметерол и флутиказон в течение 6 нед.) [36] после рандомизации у больных одной из 2 групп доза иГКС снижалась в течение 12 нед. вплоть до полной отмены, а во 2-й группе пациенты продолжали принимать иГКС. В результате оказалось, что отмена иГКС не привела к повышению риска развития среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, но в группе отмены иГКС было отмечено небольшое, но стойкое ухудшение легочной функции — снижение ОФВ_1 на 43 мл [36].

Согласно рекомендациям GOLD (2016), иГКС могут быть безопасно отменены при условии продолжения терапии ДДБД [1], однако в настоящее время нет общепринятых клинических рекомендаций по режиму отмены иГКС в клинической практике. Некоторые эксперты предлагают ступенчатую схему отмены, подобную той, что использовалась в исследовании WISDOM [32], которую сложно реализовать в реальной жизни. При отмене иГКС пациент должен находиться под активным наблюдением врача в течение 1 года, регулярно принимая ДДБД (оптимально осуществлять контроль над легочной функцией и проводить клиническую оценку не реже 1 раза в 3 мес.).

Бронхорасширяющая терапия при ХОБЛ. Роль фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП

Бронходилататоры при ХОБЛ признаны фармакологическими препаратами 1-й линии. При их использовании уменьшается выраженность клинических симптомов (в первую очередь, одышки) и улучшается качество жизни, что связано с их способностью улучшать бронхиальную проходимость и уменьшать легочную гиперинфляцию [1]. Наиболее эффективными среди бронходилататоров сегодня признаны ДДБД с длительностью эффекта до 24 ч, которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОБЛ, т. к. позволяют уменьшить симптомы заболевания и риск развития обострений ХОБЛ [1]. К ДДБД относятся 2 класса препаратов с различными механизмами действия — длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА).

Согласно руководству GOLD, пациентам с ХОБЛ в качестве начальной поддерживающей терапии рекомендовано назначение либо ДДБА, либо ДДАХП, больным с более тяжелым течением заболевания могут быть назначены либо комбинации ДДБА и ДДАХП, либо фиксированные комбинации ДДБА и иГКС [37–39]. Однако до настоящего времени комбинация ДДБА и ДДАХП использовалась доста-

точно редко, т. к. при этом подразумевалось назначение 2 отдельных ингаляторов, часто абсолютно различных по принципу действия и дизайну, что значительно усложняло схему терапии (а также повышало стоимость терапии).

Относительно недавно несколькими фармацевтическими компаниями были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью 1 ингалятора (индакатерол / гликопирроний, олодатерол / тиотропий, вилантерол / умеклидиний, формотерол / аклидиний, формотерол / гликопирроний). В большинстве исследований, посвященных эффективности комбинаций ДДБА / ДДАХП, было продемонстрировано, что они превосходят эффективность монотерапии входящих в их состав бронходилататоров.

Эффективная и стабильная бронходилатация — ключевая стратегия терапии у пациентов с ХОБЛ, которая позволяет уменьшить одышку и увеличить переносимость физических нагрузок [1]. Таким образом, основной задачей новых фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП является улучшение легочной функции, переносимости физических нагрузок и показателей, репортируемых пациентами, — одышки и качества жизни.

Комбинированная терапия ДДБА и ДДАХП дает возможность добиться максимального бронходилатационного эффекта, а также преодолеть вариабельность ответа на терапию одним из препаратов. В лабораторных исследованиях показано, что при совместном назначении ДДБА и ДДАХП могут развиваться синергичные эффекты вследствие действия различных механизмов. Например, β_2 -агонисты могут активировать пресинаптические β_2 -адренорецепторы, что приводит к уменьшению высвобождения ацетилхолина [40], кроме того, в гладкомышечных клетках дыхательных путей M_3 -холинорецепторы и β_2 -адренорецепторы могут оказывать взаимное влияние друг на друга [41]. Можно предположить, что использование фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП позволяет усилить вероятность синергичного взаимодействия препаратов вследствие их депозиции в одних и тех же зонах дыхательных путей.

К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база клинических исследований, продемонстрировавших эффективность фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (QVA149, Novartis, Швейцария) у пациентов с ХОБЛ [42]. Положительные результаты данных исследований явились основой для регистрации QVA149 более чем в 70 странах, включая страны Евросоюза, Канады, США, Японии и России [43–46]. Во всех проведенных исследованиях программы IGNITE QVA149 назначалась с помощью дозированного порошкового ингалятора Бризхалер®. Препарат назначался 1 раз в сутки; в 1 капсуле содержалось 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликопиррония (доставленная доза, т. е. доза на уровне мундштука ингалятора составляла 85 мкг и 43 мкг соответственно) [43, 44, 47]. При

использовании комбинированной терапии индакатеролом / гликопирронием значительно улучшались легочная функция, клинические симптомы, физическая выносливость, качество жизни, снижался риск обострений ХОБЛ [48–57]. Стабилизация дыхательных путей и обеспечение стойкого долгосрочного улучшения бронхиальной проходимости (фармакологическое «стентирование» дыхательных путей), возможно, является основной причиной уменьшения риска развития обострений ХОБЛ, а также может замедлить прогрессирование заболевания и снизить летальность [58]. Как указывалось, сохраняющиеся симптомы, наряду с обострениями, играют важную роль в долгосрочном прогнозе у пациентов с ХОБЛ. В клинических исследованиях продемонстрировано значимое снижение одышки и уменьшение использования КДБД в сравнении с тиотропием и салметеролом / флутиказоном, улучшение качества жизни по сравнению с монотерапией ДДАХП (тиотропием и гликопирронием) [47], а также существенное повышение толерантности к физическим нагрузкам по сравнению с плацебо [54]. При использовании комбинации индакатерол / гликопирроний снижается риск всех (легких, среднетяжелых и тяжелых) обострений по сравнению с ДДАХП гликопирронием и тиотропием, а также уменьшается риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с салметеролом / флутиказоном в группе пациентов с нечастыми обострениями [50, 53].

Заключение Совета экспертов

Прогностическая важность симптомов:

- наиболее важными симптомами при ХОБЛ являются одышка, кашель и продукция мокроты;
- по данным различных исследований, у пациентов с ХОБЛ на текущей терапии клинически значимая одышка сохраняется в 50–70 % случаев;
- одышка имеет важное прогностическое значение, часто коррелирует с частотой обострений и выживаемостью больных;
- важные критерии эффективности проводимой терапии — уменьшение выраженности симптомов (в первую очередь, одышки);
- инструменты измерения одышки несовершенны, понятие одышки субъективно, однако существующие количественные инструменты ее оценки позволяют определить степень выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ. Применяемые инструменты (mMRC, CAT) должны быть адаптированы к уровню оказания медицинской помощи (первичное звено, специалист и т. д.);
- использование КДБД по потребности может служить индикатором эффективности проводимой терапии.

Роль иГКС в терапии пациентов с ХОБЛ:

- ДДБД являются обязательным компонентом терапии больного ХОБЛ независимо от фенотипа;
- пациенты, получающие комбинированные лекарственные средства, включающие иГКС, долж-

ны быть фенотипированы для определения показаний для назначения ГКС;

- длительная терапия иГКС показана пациентам с:
 - сочетанием БА и ХОБЛ;
 - высоким риском обострений ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$ долж. при ≥ 2 неинфекционных обострениях в год или ≥ 1 госпитализацией по поводу неинфекционного обострения);
 - эозинофилией мокроты ($> 3\%$) и / или крови (> 300 клеток в мл) с учетом тяжести течения заболевания;
- при назначении иГКС необходимо учитывать риск побочных эффектов;
- не следует добавлять иГКС при $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ у пациентов с < 2 обострениями в год или отсутствием указаний на госпитализацию по поводу обострения ХОБЛ в течение 1 года;
- иГКС могут быть отменены, если они были назначены не по показаниям;
- при отмене иГКС пациент должен находиться под активным наблюдением врача в течение 1 года, регулярно принимая ДДБД (контроль легочной функции и клиническая оценка 1 раз в 3 мес.).

Профиль пациента для назначения комбинированной терапии индакатеролом / гликопирронием:

- пациент с ХОБЛ, обратившийся по поводу выраженных симптомов впервые;
- пациент, получающий монотерапию ДДБД, с сохраняющимися симптомами;
- пациент, получающий комбинации ДДБА / иГКС, с сохраняющимися симптомами и отсутствием показаний для иГКС (в качестве регулярной терапии при отмене иГКС).

Заключение

Таким образом, сохраняющаяся одышка наряду с обострениями играет важную роль в долгосрочном прогнозе у пациентов с ХОБЛ. У больных с сохраняющейся симптоматикой на монотерапии ДДБД или иГКС / ДДБА без четких показаний к назначению иГКС комбинация индакатерол / гликопирроний может быть оптимальным выбором.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.
539348/GENMED/A4/3.16/3000

This publication is supported by Novartis Pharma LLC company (Russia) according to the domestic policy and under the current legislation of Russian Federation. Novartis Pharma LLC company, its personnel and representatives did not participate in writing this article and are not responsible for the article content. Also, Novartis Pharma LLC company is not responsible for any possible concerns or financial agreements with any third party. The author's and editorial's opinions could differ from the position of the Novartis Pharma LLC company.
539348/GENMED/A4/3.16/3000

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org/
2. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35: 71–86.
3. O'Donnell D.E., Mahler D.A. Effect of bronchodilators and inhaled corticosteroids on dyspnea in COPD. In: Mahler D.A., O'Donnell D.E., eds. *Dyspnea: mechanisms, measurement and management*. New York: Marcel Dekker; 2005: 283–299.
4. Miravittles M., Worth H., Soler Cataluña J.J. et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir. Res.* 2014; 15: 122.
5. Small M., Broomfield S., Pollard R., Fermer S. P208 impact of morning symptoms experienced by COPD patients on exacerbation risk, rescue inhaler usage and normal daily activities. *Thorax*. 2012; 67: A155.
6. Leidy N.K., Sexton C., Jones P.W. et al. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. *Thorax*. 2014; 69: 443–449.
7. van der Molen T., Willemse B.W., Schokker S. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual. Life Outcom.* 2003; 1: 13.
8. Kon S., Canavan J., Jones S. et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 195–203.
9. Mahler D.A., Ward J., Waterman L.A. et al. Patient-reported dyspnea in COPD reliability and association with stage of disease. *Chest*. 2009; 136: 1473–1479.
10. Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2689–2697.
11. Kessler R., Partridge M.R., Miravittles M. et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 264–272.
12. Hartman J.E., Boezen H.M., de Greef M.H.G. et al. Consequences of physical inactivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2010; 4: 735–745.
13. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
14. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121: 1434–1440.
15. Fletcher C.M., Elmes P.C., Wood C.H. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br. Med. J.* 1959; 1: 257–266.
16. Mahler D., Weinberg D., Wells C., Feinstein A. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984; 85: 751–758.
17. Oga T., Nishimura K., Tsukino M. et al. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir. Med.* 2007; 101: 146–153.
18. Mahler D.A., Tomlinson D., Olmstead E.M. et al. Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 61–66.
19. Cazzola M., Hanania N.A., MacNee W. A review of the most common patient-reported outcomes in COPD –

- revisiting current knowledge and estimating future challenges. *Int. J. COPD*. 2015; 10: 725–738.
20. Al-Ghabeesh S., Ahmad M. Unidimensional and multidimensional breathlessness specific instruments for adult population: Literature review. *J. Nat. Sci. Res.* 2012; 8: 1–15.
 21. Pinto-Plata V.M., Cote C., Cabral H. et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 28–33.
 22. Cote C.G., Pinto-Plata V., Kasprzyk K. et al. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007; 132: 1778–1785.
 23. Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochane Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD006829.
 24. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
 25. Gershon A.S., Campitelli M.A., Croxford R. et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2014; 312: 1114–1121.
 26. Yawn B., Kleerup E., Zhang J. et al. Inhaled corticosteroid use and GOLD severity stage among patients with chronic obstructive pulmonary disease in different regions [abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 182: A2944.
 27. Lee J.-H., Lee Y.K., Kim E.-K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104: 542–549.
 28. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22: 92–100.
 29. Ernst P., Saad N., Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 525–537.
 30. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 295–304.
 31. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013; 68: 1029–1036.
 32. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. COPD*. 2015; 10: 2535–2548.
 33. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15: 77.
 34. Rossi A., van der Molen T., Olmo R. et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1548–1556.
 35. Nadeem N.J., Taylor S.J., Eldridge S.M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. *Respir. Res.* 2011; 12: 107.
 36. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1285–1294.
 37. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 179–191.
 38. NICE. Clinical Guideline 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update issued June 2010). National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf>
 39. O'Reilly J., Jones M.M., Parnham J. et al. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *Br. Med. J.* 2010; 340: 3134.
 40. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 450–504.
 41. Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1201–1208.
 42. Rodrigo G.J., Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*. 2014; 146: 309–317.
 43. Bateman E.D., Mahler D.A., Vogelmeier C.F. et al. Recent advances in COPD disease management with fixed-dose long-acting combination therapies. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2014; 8: 357–379.
 44. European Medicine Agency. Ultibro Breezhaler. Available from EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002679/human_med_001691.jsp (accessed October 15, 2014).
 45. Health Canada. Available from Health Canada: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/regist/reg_innov_dr-end.pdf (accessed October 15, 2014).
 46. U.S. Food and Drug Administration. Utibron Neohaler. Available from FDA: <http://www.fda.gov>
 47. Frampton J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014; 74: 465–488.
 48. Dahl R., Chapman K.R., Rudolf M. et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir. Med.* 2013; 107: 1558–1567.
 49. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 1484–1494.
 50. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 199–209.
 51. Banerji D., Fedele M.J., Chen H., Kim H.J. Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: results from the ignite program. *Respirology*. 2013; 18 (Suppl. 4): 1–81.
 52. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-

- blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013, 1: 51–60.
53. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone combination (SFC) in patients with COPD: the LANTERN study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P2815.
 54. Beeh K.-M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014, 108: 584–592.
 55. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014, 43: 1599–1609.
 56. Dahl R., Gallagher N., Green Y. et al. QVA149 provides a rapid onset of action which is sustained throughout treatment in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013, 42 (Suppl. 57): 3385.
 57. Dahl R., Jadayel D., Alagappan V.K. et al. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int. J. COPD.* 2013, 8: 501–508.
 58. Beeh K.M., Beier J. The short, the long and the «ultra-long»: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Ther.* 2010; 27: 150–159.

Поступила 12.03.16

УДК 616.24-036.12-08

Received March 12, 2016

UDC 616.24-036.12-08

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: aisarov@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой физиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Игнатова Галина Львовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. городским пульмонологическим центром, главный пульмонолог Челябинска; тел.: (351) 908-20-71; e-mail: iglign@mail.ru

Княжеская Надежда Павловна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиологии, пульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения г. Екатеринбурга, научный руководитель клиники «Медицинское объединение «Новая больница»; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (499) 248-45-23; e-mail: svetftk@mail.ru

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., профессор, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАН; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Aysanov Zaurbek Ramazanovich, MD, Professor, Head of Division of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: aisarov@mail.ru

Belevskiy Andrey Stanislavovich MD, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Vizel' Aleksandr Andreevich, MD, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Ignatova Galina L'vovna MD, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "Chelyabinsk State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; Head of the City Pulmonology Center; Chief pulmonologist of Chelyabinsk; tel. (351) 908-20-71; e-mail: iglign@mail.ru

Knyazheskaya Nadezhda Pavlovna, PhD, Associate Professor at Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Leshchenko Igor' Viktorovich, MD, Professor, at Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Academic Advisor of "Novaya bol'nitsa" clinical association; tel.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Ovcharenko Svetlana Ivanovna, MD, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-45-23; e-mail: svetftk@mail.ru

Trofimov Vasilii Ivanovich, MD, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Shmelev Evgeniy Ivanovich, MD, Professor, Head of Division of Differentiated Diagnostics of Tuberculosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Клинико-экономическая эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких

А.С.Белевский

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Во всех странах значительные материальные затраты системы здравоохранения при борьбе с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) связаны с большой распространенностью и высокой социальной значимостью данного заболевания. Тенденция ежегодного роста этих затрат заставляет начать поиски путей оптимизации расходов на терапию ХОБЛ. Согласно клиническим рекомендациям, в качестве оптимальной поддерживающей терапии следует использовать бронходилататоры. Препаратами выбора в этом случае являются β_2 -агонисты и М-холиноблокаторы длительного действия. Современным и одним из наиболее перспективных методов лечения данной нозологии в настоящее время является совместное применение средств указанных групп. По результатам зарубежных фармакоэкономических исследований показано, что использование новейших фиксированных комбинаций таких лекарственных препаратов открывает новые возможности в отношении клинических исходов и снижении расходов на ХОБЛ.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ, хроническая обструктивная болезнь легких, β_2 -агонисты, М-холиноблокаторы, гликопиррония бромид, индакатерол.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-73-78

Clinical efficacy and cost-effectiveness of therapy for chronic obstructive pulmonary disease

A.S.Belevskiy

State Institution «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University», Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Summary

A high prevalence and social importance of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) contribute to economic burden for healthcare systems in many countries. Annual growth of expenses on management this disease provides a need of cost optimization. According to clinical guidelines, bronchodilators, primarily long-acting beta-2-agonists and anticholinergics, are the optimal maintenance therapy of COPD. A promising current approach to treatment of COPD is a combination of these classes of drugs. Foreign pharmacoeconomic studies demonstrated new possibilities to affect clinical outcomes and to reduce expenditures on COPD management while using novel fixed combination of these bronchodilators.

Key words: pharmacoeconomics, analysis, chronic obstructive pulmonary disease, beta-2-agonists, anticholinergics, glycopyrronium bromide, indacaterol.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ к 2020 г. войдет в первую тройку заболеваний, лидирующих по показателям смертности, обуславливая около 4,7 млн смертей в год [1].

По данным ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А.Семашко», в Российской Федерации с 2009 г. по 2013 г. отмечался ежегодный прирост числа больных ХОБЛ до 4,5 %. Ежегодно регистрируется 62,6 новых случаев этого заболевания на 100 тыс. населения. К 2014 г. число больных ХОБЛ достигло 987,9 тыс. [2].

Проблему финансовой нагрузки, которую оказывает на экономику в целом и систему здравоохранения в частности необходимость лечения пациентов, страдающих этой болезнью, усугубляют высокая распространенность и неуклонный ежегодный рост заболеваемости ХОБЛ, в связи с этим в последнее время появляется все больше исследований, в которых оценивается не только экономический урон, наносимый ХОБЛ, но и те или иные лекарственные

средства с точки зрения их влияния на экономическое бремя этого заболевания.

В фармакоэкономических исследованиях расчеты стоимости болезни могут производиться исходя из прямых и не прямых затрат. Затраты, понесенные системой здравоохранения на проведение диагностики и лечение какого-либо состояния, т. е. непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи, принято называть прямыми. К ним относятся расходы на содержание пациента в лечебном учреждении, стоимость профессиональных медицинских услуг, лекарственных препаратов, лабораторных и инструментальных обследований, медицинских процедур и т. п. Непрямые затраты обусловлены нетрудоспособностью либо смертью пациента — это затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни, оплата листов нетрудоспособности, производственные потери, связанные с отсутствием на работе родственников больного по причине ухода за ним, и т. п. [3].

По данным отчета «Экономическое бремя респираторных заболеваний», представленного группой ведущих специалистов под руководством академика

А.Г.Чучалина (2013 г.), объем затрат на лечение пациентов с ХОБЛ в России достиг 27 млрд руб., что на 434 млн руб. превышает показатель 2012 г. За 5-летний период общая сумма израсходованных в России средств на лечение больных ХОБЛ возросла на 3,8 %. При этом затраты государства в связи с инвалидностью оказались на 30,3 % выше, чем та же цифра для пациентов с бронхиальной астмой (БА). С 2009 г. по 2013 г. частота вызовов скорой медицинской помощи (СМП) больным ХОБЛ возросла на 17 % [2].

Согласно расчетам, показанным в исследовании «Анализ стоимости ХОБЛ в Российской Федерации» (2014 г.), прямые затраты государства на терапию ХОБЛ даже без учета стоимости лекарственных препаратов в 2012 г. составили 61,6 млрд руб. [4]. На рисунке продемонстрирована структура данных затрат: самая большая часть расходов (до 80 %) приходится на стационарную помощь и < 20 % – на амбулаторную. Также установлено, что 73 % расходов приходится на 10 % больных с тяжелым течением заболевания, что связано с высокой частотой обострений.

Эксперты считают, что в случае проведения поддерживающей медикаментозной терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ХОБЛ оцениваемые показатели улучшаются, снижается нагрузка на службу СМП, стационары и амбулаторное звено. Однако по мнению отечественных специалистов, минимальная стоимость адекватной медикаментозной базисной терапии в расчете на 1 больного в год в несколько раз выше затрачиваемых в реальности средств.

Очевидно, что при перераспределении средств в пользу медикаментозной терапии на ранних стадиях заболевания снизятся все виды затрат на ХОБЛ и БА. В 2016 г. были опубликованы результаты проведенной в Германии работы, посвященной анализу размеров прямых и непрямых расходов на терапию ХОБЛ и ее осложнений [5]. Сравнивались показатели пациентов с ХОБЛ (n = 2 139) и здоровых людей (n = 1 537) из группы контроля. Разработана модель,

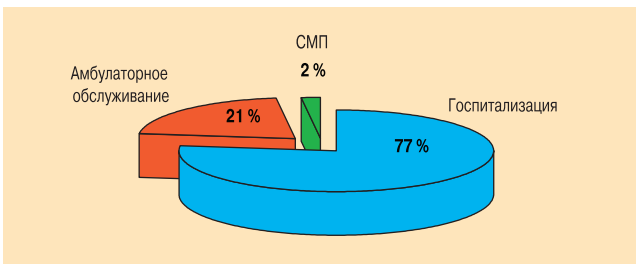


Рисунок. Прямые медицинские затраты на терапию ХОБЛ в России
Figure. Direct medical costs for COPD treatment in Russia

позволяющая оценить связь степени тяжести ХОБЛ с расходами системы здравоохранения, экономическими потерями из-за отсутствия человека на работе, затратами, возникающими вследствие сопутствующих нозологий, раннего выхода на пенсию и т. п. Полученные результаты подтверждают высокую стоимость заболевания и составляют: прямые затраты – 5 955 и 8 924 евро на 1 пациента в год для больных ХОБЛ III и IV степени тяжести соответственно; непрямые расходы для соответствующих состояний оказались намного выше: 16 550 и 27 658 евро соответственно. По результатам проведенного анализа сделан вывод, что влияние степени тяжести ХОБЛ на указанные расходы крайне велико и что ранее расходы на ХОБЛ существенно недооценивались.

В 2016 г. было опубликовано обзорное исследование [6], где на примере нескольких стран наглядно продемонстрирована величина расходов на оказание помощи пациентам с ХОБЛ (табл. 1).

Из представленных данных видно, что величина расходов на ХОБЛ зависит как от страны, целевой аудитории, которая изучалась в том или ином исследовании, так и от метода исследования. На величину затрат и их структуру большое влияние оказывает и устройство системы здравоохранения в той или иной стране. Так, в США прямые медицинские расходы преобладают над непрямыми, в то время как в Нидерландах наблюдается обратная картина. Подводя итоги исследования по структуре затрат, пока-

Таблица 1
Расходы на оказание помощи больным ХОБЛ, долл. США (по данным Ehteshami-Afshar S. et al., 2016 г. [22])
Table 1
Expenditure on medical aid for COPD patients, USD (from Ehteshami-Afshar S. et al., 2016 [22])

Регион	Целевая популяция	Расходы на медикаменты	Расходы в амбулаторном звене	Расходы в стационарном звене	Расходы в отделениях неотложной помощи	Прочие медицинские расходы	Прямые расходы	Непрямые расходы
США (2006–2010)	Лица старше 18 лет, у которых были зафиксированы симптомы ХОБЛ	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	4 162	985
США (2000–2007)	Лица 18–65 лет, у которых были зафиксированы симптомы ХОБЛ	1 032	461	425	182	731	2 831	972
Канада (2009–2010)	Лица 50 лет и старше с установленным диагнозом ХОБЛ, подтвержденным спирометрией с бронходилатацией как минимум в течение 1 года	1 596	275	1 346	48	238	3 503	227
Нидерланды (2009)	Лица 45–64 лет с диагнозом ХОБЛ	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	1 192	3 754
Южная Корея (2009)	Лица старше 40 лет, у которых были зафиксированы какие-либо симптомы ХОБЛ	229	1 601	1 286	Нет данных	Нет данных	2 888	Нет данных

зано, что основная часть прямых расходов связана с тяжелыми обострениями ХОБЛ. Наиболее затратными являются обострения, развивающиеся при III и IV степени тяжести. Не менее важным выводом является огромное влияние ХОБЛ на расходы, возникающие вследствие снижения производительности труда, что развенчивает миф о том, что ХОБЛ является «заболеванием пенсионеров».

Таким образом, из представленной информации видно, что во всех странах бремя данного заболевания велико. Снижение затрат на терапию ХОБЛ является одной из ключевых задач системы здравоохранения в целом и фармакоэкономики в частности.

Современная фармацевтическая промышленность постоянно разрабатывает и выводит на рынок инновационные препараты, открывающие новые клинические возможности в борьбе с ХОБЛ. Однако зачастую такие препараты стоят дорого, и тогда возникает вопрос — оправданно ли их внедрение с точки зрения экономики? Ведь практическое использование инновационных медицинских технологий сопровождается привлечением дополнительных ресурсов системы здравоохранения, что требует фармакоэкономического обоснования.

В Российской Федерации, как и в других странах, лечение ХОБЛ проводится как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах. Основной задачей врача на амбулаторном этапе является подбор адекватной поддерживающей терапии и обеспечение регулярно-го диспансерного наблюдения. Согласно клиническим рекомендациям, в настоящее время в качестве оптимальной поддерживающей терапии следует использовать бронходилататоры. По мнению многих ученых, препаратами выбора в этом случае являются β_2 -агонисты и М-холиноблокаторы длительного действия, имеющие явное преимущество перед препаратами короткого действия.

Например, гликопиррония бромид (гликопирроний) является новым представителем класса М-холиноблокаторов длительного действия, используемых для базисной терапии ХОБЛ. Обладая всеми известными свойствами препаратов данного класса, гликопирроний имеет преимущество в виде быстрого (через 5 мин) начала действия, что представляется особенно важным в свете максимальной выраженности симптомов ХОБЛ в утренние часы, а также для повышения приверженности проводимой терапии. Также препарат оказывает эффективное влияние на важнейшие отдаленные результаты лечения — количество обострений ХОБЛ и время до наступления первого обострения, не уступая в этом отношении действию тиотропия бромида. При снижении риска развития обострений уменьшается необходимость использования стационарного лечения пациентов, что способствует сокращению количества и средних сроков госпитализации, обеспечивается внедрение стационарзамещающих технологий, увеличиваются объемы оказания амбулаторной помощи.

Примером селективного β_2 -агониста является индакатерол. Широко известны такие его эффекты, как быстрый (в течение первых 5 мин после ингаля-

Таблица 2
Оценка прямых затрат при применении индакатерола и при стандартном подходе к ведению пациентов с ХОБЛ, руб.

Table 2
Assessment of direct costs under treatment with indacaterol vs standard management of COPD patients

Затраты	Индакатерол	Стандартная терапия
Госпитализация	13 806,00	27 612,00
Вызовы СМП	855,05	1 710,10
Лечение в поликлинике	916,02	959,64

ции) и длительный (в течение 24 ч) бронхолитический эффект, более высокая эффективность, доказанная в ходе многоцентровых рандомизированных клинических исследований, по сравнению с другими β_2 -агонистами длительного действия — формотеролом и салметеролом [7, 8].

Индакатерол (Онбрез® Бризхалер®) и гликопирроний (Сибри® Бризхалер®) успешно используются для лечения российских пациентов в течение нескольких лет. Имеются и публикации, посвященные фармакоэкономическим аспектам использования этих продуктов в российских условиях.

В работе «Экономическое бремя ХОБЛ и пути оптимизации расходов», основанной на оценке локальной рутинной практики, продемонстрировано изменение структуры затрат на лечение пациентов с ХОБЛ (табл. 2) [9].

Приведенные в исследовании данные демонстрируют снижение частоты обострений ХОБЛ на фоне использования индакатерола в целом на $\frac{1}{3}$ случаев по сравнению со стандартным лечением. В то же время число обострений, требующих стационарного лечения, и частота вызовов СМП при данной стратегии снижаются в 2 раза, что отражается в снижении соответствующих затрат [9].

Есть данные об экономической целесообразности использования гликопиррония (Сибри® Бризхалер®) — инновационного представителя длительно действующих М-холинолитиков, показавшего как изменение структуры затрат путем снижения стоимости лечения обострений, так и фармакоэкономические преимущества по сравнению с другим представителем данного класса [10].

В зарубежных медицинских изданиях за последний год стали появляться статьи, указывающие на наличие возможности дальнейшей оптимизации денежных затрат в терапии ХОБЛ. В настоящее время перспективным направлением является использование комбинированных бронходилататоров из различных фармакологических классов, что позволяет добиться оптимального расширения бронхов, основываясь на взаимодополняющих механизмах действия препаратов [11–13]. В 2013 г. в странах Евросоюза была зарегистрирована первая такая инновация — комбинация индакатерола и гликопиррония под брендовым наименованием Ульгибро® Бризхалер®, а в декабре 2015 г. препарат получил одобрение для использования в Российской Федерации.

По результатам клинических исследований показано, что при использовании комбинации гликопиррония бромид и индакатерол в дозе 50 / 110 мкг эффективно улучшается функция внешнего дыхания, начиная с 1-го дня терапии, по сравнению с монокомпонентами индакатеролом и гликопиррония бромидом, тиотропия бромидом и салметеролом / флутиказоном, независимо от возраста, пола, степени тяжести ХОБЛ и статуса курения. Ультибро® Бризхалер® начинает действовать через 5 мин, превосходя по этому показателю тиотропия бромид и салметерол / флутиказон, при его воздействии значительно снижается одышка и количество используемых короткодействующих бронходилататоров в сравнении с тиотропия бромидом и салметеролом / флутиказоном [14–16]. В исследовании длительностью 64 нед. при воздействии комбинации индакатерол / гликопирроний продемонстрировано улучшение качества жизни по сравнению с монотерапией М-холинолитиками (тиотропия бромид и гликопиррония бромид) [17]. Важным критерием оценки эффективности базисной терапии ХОБЛ является способность предотвращать развитие обострений. При использовании Ультибро® Бризхалер® снижается риск не только всех обострений по сравнению с М-холинолитиками тиотропия бромидом и гликопиррония бромидом, но и среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с салметеролом / флутиказоном 50 / 500 мкг [16, 17].

В связи с тем, что локальные данные фармакоэкономической оценки терапии Ультибро® Бризхалер® пока отсутствуют, представляют интерес зарубежные исследования, по результатам которых продемонстрирован успешный опыт применения препарата. Например, в 2015 г. *M. Geitona et al.* (Греция) [18] проведен сравнительный модельный фармакоэкономический анализ «затраты / эффективность» использования фиксированной комбинации индакатерол + гликопиррония бромид в дозировке 85 / 43 мкг по сравнению с тиотропия бромидом (18 мкг) и комбинацией салметерол + флутиказон (дозировка 50 + 500 мкг) у больных ХОБЛ. Общие оцениваемые затраты включали расходы на диагностику и лечение пациентов, в т. ч. на госпитализацию, неотложную помощь, посещение специалистов, лекарственную терапию осложнений и побочных эффектов терапии. Результаты оценки качества жизни пациентов были использованы на основании данных обзорной работы *M. Rutten-van Mölken* [19] по методологическим аспектам подсчета стоимости терапии ХОБЛ.

В качестве источников информации о смертности, распределении пациентов по степени тяжести ХОБЛ, стоимости поддерживающей терапии и наблюдения пациентов с заболеванием и его осложнениями *M. Geitona et al.* использованы опубликованные результаты локальных исследований. Рассмотрены несколько временных интервалов — 1 год, 3, 5 и 10 лет, а также пожизненный прием данных препаратов. Согласно полученным данным, использование комбинации индакатерол + гликопиррония бромид оказалось более эффективным с точки

зрения увеличения показателя «добавленные годы жизни» (LY) и «добавленные годы жизни с поправкой на качество» (QALY) по сравнению как с тиотропия бромидом (LY +0,22; QALY +0,16), так и с комбинацией салметерол + флутиказон (LY +0,19; QALY +0,13). Стоимость пожизненного курса лечения комбинацией индакатерол + гликопиррония бромид в Греции составила 5 859 евро и оказалась на 2 626 евро выше стоимости лечения комбинацией салметерол + флутиказон и на 2 679 евро выше курса тиотропия бромида. В то же время показано, что при использовании комбинации индакатерол + гликопиррония бромид снижаются все остальные затраты системы здравоохранения (на наблюдение пациентов, поддерживающую терапию заболевания и лечение его осложнений). Так, пожизненные расходы на 1 пациента при терапии данной комбинацией оказались на 5 204 евро ниже по сравнению с тиотропия бромидом и на 7 126 евро — по сравнению с комбинацией салметерол + флутиказон. При этом сделан вывод, что использование фиксированной комбинации индакатерол + гликопиррония бромид может рассматриваться как наиболее предпочтительный метод терапии ХОБЛ по сравнению с тиотропия бромидом и комбинацией салметерол + флутиказон, при применении которого могут быть снижены затраты системы здравоохранения Греции на лечение данного заболевания и его осложнений.

Работы по оценке влияния использования комбинации индакатерол + гликопиррония бромид на затраты системы здравоохранения при терапии ХОБЛ проводились и в других странах. Так, в Швеции *D. Price et al.* [20] с помощью специально разработанной для ХОБЛ модели [21] сравнивались фиксированная и свободная комбинации индакатерол + гликопиррония бромид, а также фиксированная комбинация салметерол + флутиказон среди популяции пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени и низким риском развития обострений. В качестве источника информации о сравнительной эффективности данных препаратов использованы результаты двойных слепых рандомизированных исследований SHINE [14] и ILLUMINATE [15]. Данные о стоимости тех или иных прямых и не прямых расходов, как и информация о стоимости изучаемых лекарственных средств получены на специализированных информационных ресурсах страны. При анализе минимизации затрат между фиксированной и свободной комбинациями индакатерола с гликопиррония бромидом выявлены преимущества индакатерола. Показано, что общие (прямые и не прямые) расходы на 1 пациента в 1-й год лечения снижаются на 85 евро, за 5 лет они сокращаются на 366 евро, за 10 лет — на 623 евро; в случае пожизненной терапии экономия с момента начала лечения составляет 963 евро. При сравнении экономической эффективности использования комбинаций салметерол + флутиказон и индакатерол + гликопиррония бромид в любом временном промежутке также показаны меньшие как прямые, так и не прямые затраты при применении последней фиксированной ком-

бинации за счет меньших стоимости препарата, стоимости последующего наблюдения пациента и снижения числа обострений ХОБЛ, а также вследствие снижения частоты госпитализаций и развития пневмоний. За 1-й год лечения рассчитанные расходы снижаются на 303 евро, за 5 лет — на 1 536 евро, за 10 — на 3 031 евро, за все время прижизненной терапии — на 4 744 евро. Сделан вывод, что использование фиксированной комбинации индакатерол + гликопиррония бромид для системы здравоохранения Швеции является наиболее экономически выгодным, чем применение данных препаратов по отдельности. Аналогичное заключение дается и относительно фиксированной комбинации салметерол + флутиказон.

Заключение

В данном обзоре российских и международных исследований показано, что в настоящее время на фоне роста заболеваемости ХОБЛ в мире все более остро встает вопрос об оптимизации затрат на терапию этих пациентов. Предпринимаются попытки подсчитать размер бремени ХОБЛ и найти те или иные варианты его минимизации.

Одним из перспективных путей решения данной проблемы является использование комбинированных бронхолитических препаратов, что позволит улучшить клинические исходы и оптимизировать бюджеты, затрачиваемые на данную нозологию. Препарат Ультибро® Бризхалер® является клинически и фармакоэкономически обоснованным выбором для базисной терапии ХОБЛ. В целях повышения его доступности Ультибро® Бризхалер® может быть рекомендован для включения в ограничительные перечни системы здравоохранения РФ.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции. 526300/NEOR/A4/03.16/2000

This publication is supported by Novartis Pharma LLC company (Russia) according to the domestic policy and under the current legislation of Russian Federation. Novartis Pharma LLC company, its personnel or representatives did not participate in writing this article and are not responsible for the article content. Also, Novartis Pharma LLC company is not responsible for any possible concerns or financial agreements with any third party. The author's and editorial's opinions could differ from the position of the Novartis Pharma LLC company. 526300/NEOR/A4/03.16/2000

Литература

1. <http://www.who.int/respiratory/copd>
2. <http://ria.ru/society/20141210/1037570497>
3. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед; 2008.
4. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2014; 2: 51–56.
5. Wacker M.E., Jörres R.A., Schulz H. et al. COSYCONET-Consortium. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study. *Respir. Med.* 2016; 111: 39–46.
6. Ehteshami-Afshar S., FitzGerald J.M., Doyle-Waters M.M., Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. J. Tub. Lung Dis.* 2016; 20 (1): 11–23.
7. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. On behalf of the INVOLVE Study Investigators. Efficacy of a new once-daily, long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010; 65: 473–479.
8. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- μ g Doses with COPD Patients) study investigators Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 273–279.
9. Зырянов С.К., Жуденков К.В. Экономическое бремя ХОБЛ и пути оптимизации расходов: фокус на новые длительно действующие бронходилататоры. В кн.: Ягудина Р.И., ред. Практическая фармакоэкономика. Бронхопульмонология. М.: Фарм Медиа; 2012.
10. Зырянов С.К., Жуденков К.В. Фармакоэкономическая оценка применения М-холинолитиков при лечении хронической обструктивной болезни легких в качестве базисной терапии и при обострениях. *Практическая фармакоэкономика*. 2014; 2: 43–52.
11. Hizava N. LAMA/LABA vs ICS/LABA in the treatment of COPD in Japan based on the disease phenotypes. *Intern. J. COPD*. 2015; 10: 1093–1102.
12. Mollen V.D., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108.
13. Rossi A., Zanardi E., Poletti V., Cazzola M. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Intern. J. COPD*. 2015; 10: 1383–1392.
14. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 1484–1494.
15. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 51–60.
16. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 199–209.
17. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN: a randomised study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Intern. J. COPD*. 2015; 10: 1015–1026.
18. Geitona M., Kousoulakou H., Kalogeropoulou M. et al. Cost-effectiveness analysis of the fixed combination indacaterol/glycopyrronium vs. tiotropium and salmeterol/fluti-

- casone in the management of COPD in Greece. *Value Health*. 2015; 18 (7): A500.
19. Rutten-van Mölken M.P., Goossens L.M. Cost effectiveness of pharmacological maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence and methodological issues. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30 (4): 271–302.
 20. Price D., Keininger D., Costa-Scharplatz M. et al. Cost-effectiveness of the LABA/LAMA dual bronchodilator indacaterol/glycopyrronium in a Swedish healthcare setting. *Respir. Med*. 2014; 108 (12): 1786–1793.
 21. Asukai Y., Baldwin M., Fonseca T. et al. Improving clinical reality in chronic obstructive pulmonary disease economic modelling: development and validation of a micro-simulation approach. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31: 151–161.
 22. Ehteshami-Afshar S., FitzGerald J.M., Doyle-Waters M.M., Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. J. Tub. Lung Dis*. 2016; 20 (1): 11–23.
 12. Mollen V.D., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care Respir. J*. 2012; 21 (1): 101–108.
 13. Rossi A., Zanardi E., Poletti V., Cazzola M. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Intern. J. COPD*. 2015; 10: 1383–1392.
 14. Bateman E.D., Ferguson G.T. Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J*. 2013; 42: 1484–1494.
 15. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med*. 2013; 1: 51–60.
 16. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med*. 2013; 1: 199–209.
 17. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Intern. J. COPD*. 2015; 10: 1015–1026.
 18. Geitona M., Kousoulakou H., Kalogeropoulou M. et al. Cost-effectiveness analysis of the fixed combination indacaterol/glycopyrronium vs. tiotropium and salmeterol/fluticasone in the management of COPD in Greece. *Value Health*. 2015; 18 (7): A500.
 19. Rutten-van Mölken M.P., Goossens L.M. Cost effectiveness of pharmacological maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence and methodological issues. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30 (4): 271–302.
 20. Price D., Keininger D., Costa-Scharplatz M. et al. Cost-effectiveness of the LABA/LAMA dual bronchodilator indacaterol/glycopyrronium in a Swedish healthcare setting. *Respir. Med*. 2014; 108 (12): 1786–1793.
 21. Asukai Y., Baldwin M., Fonseca T. et al. Improving clinical reality in chronic obstructive pulmonary disease economic modelling: development and validation of a micro-simulation approach. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31: 151–161.
 22. Ehteshami-Afshar S., FitzGerald J.M., Doyle-Waters M.M., Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. J. Tub. Lung Dis*. 2016; 20 (1): 11–23.

Поступила 26.02.16
УДК 616.24-036.12-08

References

1. <http://www.who.int/respiratory/copd>
2. <http://ria.ru/society/20141210/1037570497>
3. Vorob'ev P.A., Avksent'eva M.V., Borisenko O.V. et al. Clinical economics. Moscow, N'yudamed; 2008 (in Russian).
4. Krysanov I.S. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014; 2: 51–56 (in Russian).
5. Wacker M.E., Jörres R.A., Schulz H. et al. COSYCONET-Consortium. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study. *Respir. Med*. 2016; 111: 39–46.
6. Ehteshami-Afshar S., FitzGerald J.M., Doyle-Waters M.M., Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. J. Tub. Lung Dis*. 2016; 20 (1): 11–23.
7. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. On behalf of the INVOLVE Study Investigators. Efficacy of a new once-daily, long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010; 65: 473–479.
8. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- μ g Doses with COPD Patients) study investigators Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J*. 2011; 37 (2): 273–279.
9. Zyryanov S.K., Zhudnikov K.V. Economic burden of COPD and cost optimization: focus on new long-acting bronchodilators. In: Yagudina R.I., red. *Prakticheskaya farmakoeconomika. Bronhopul'monologiya*. Moscow: Farm Media; 2012 (in Russian).
10. Zyryanov S.K., Zhudnikov K.V. Pharmacoeconomic evaluation of therapy of chronic obstructive pulmonary disease using anticholinergics as maintenance therapy and during exacerbation. *Prakticheskaya farmakoeconomika*. 2014; 2: 43–52 (in Russian).
11. Hizava N. LABA/LABA vs ICS/LABA in the treatment of COPD in Japan based on the disease phenotypes. *Intern. J. COPD*. 2015; 10: 1093–1102.

Received February 26, 2016
UDC 616.24-036.12-08

Информация об авторе

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 963 24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Author information

Belevskiy Andrey Stanislavovich, MD, Professor of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University», Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Применение комбинации вилантерол / умеклидиния бромид в качестве базисной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.Ю. Чикина

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Представлен обзор опубликованных на сегодняшний день данных по клинической эффективности и безопасности новой фиксированной комбинации 2 длительно действующих бронходилататоров с разными механизмами действия в сравнении как с плацебо, так и с монотерапией отдельными ее компонентами и другими ингаляционными длительно действующими бронхолитическими препаратами. Терапия новой фиксированной комбинацией длительно действующего β_2 -агониста вилантерола (ВИЛ) и длительно действующего М-холинолитика умеклидиния (УМ) бромида у пациентов со среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) привела к более выраженному улучшению легочной функции, повышению качества жизни, снижению потребности в сальбутамоле для купирования симптомов и уменьшению одышки на фоне физической нагрузки по сравнению с монотерапией отдельными компонентами и тиотропия бромидом. Препарат хорошо переносился больными. Новый порошковый ингалятор Эллипта, содержащий комбинацию ВИЛ + УМ, оценен большинством больных ХОБЛ как удобный и простой в использовании.

Ключевые слова: двойная бронходилатационная терапия, вилантерол, умеклидиния бромид, хроническая обструктивная болезнь легких, одышка, качество жизни, легочная функция.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-79-84

Vilanterol / umeclidinium bromide combination as a basic therapy for chronic obstructive pulmonary disease

S. Yu. Chikina

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

A review of published data on clinical efficacy and safety of a new vilanterol/umeclidinium bromide fixed combination in comparison with its separate components and with other long-acting bronchodilators has been performed in this article. Several randomized controlled large trials demonstrated a higher improvement in the airflow limitation and lung hyperinflation under the treatment with the fixed combination of vilanterol and umeclidinium bromide compared to monotherapy with umeclidinium bromide or vilanterol or tiotropium bromide. Vilanterol/umeclidinium bromide fixed combination also improved exertional dyspnea, quality of life and exercise endurance time in stable patients with moderate to severe or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Good tolerability of the drug was noted in all the studies. Vilanterol/umeclidinium bromide fixed combination is delivered via Ellipta dry powder inhaler which was assessed by most patients as a convenient and easy to use inhaler. The published data confirmed higher clinical efficacy of dual bronchodilator therapy in patients with COPD of categories B, C and D.

Key words: dual bronchodilator therapy, vilanterol, umeclidinium bromide, COPD, dyspnea, quality of life, lung function.

Ингаляционные бронходилататоры — β_2 -агонисты и антихолинэргические препараты (АХП) — являются основой терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Эти препараты обеспечивают бронходилатацию разными путями: β_2 -агонисты — за счет стимуляции β -адренорецепторов, АХП — за счет блокады мускариновых рецепторов. Достижение одинакового эффекта за счет разных механизмов дает возможность одновременного использования этих групп препаратов для усиления бронходилатационного воздействия и повышения терапевтической эффективности. Более того, в случае использования комбинированных длительно действующих бронходилататоров с разными механизмами действия улучшается легочная функция в большей степени, чем при монотерапии любым из компонентов [1], а также снижается риск побочных эффектов по сравнению с повышением дозы любого из компонентов при монотерапии [2]. Применение длительно действующих препаратов с возможностью однократ-

ного использования в сутки делает лечение более удобным для пациента, улучшая комплаенс [3].

В настоящее время разработана новая фиксированная комбинация длительно действующего АХП (ДДАХП) умеклидиния (УМ) и длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА) вилантерола (ВИЛ) — Аноро Эллипта (*GlaxoSmithKline*, Великобритания). Обе молекулы обладают 24-часовой продолжительностью действия. Эта комбинация предназначена для базисной терапии ХОБЛ с возможностью однократной ингаляции в сутки [4].

Целью данного обзора является суммация опубликованных на сегодняшний день данных по клинической эффективности и безопасности новой фиксированной комбинации 2 длительно действующих бронходилататоров с разными механизмами действия в сравнении как с плацебо, так и с монотерапией отдельными ее компонентами и другими ингаляционными длительно действующими бронхолитическими препаратами.

Традиционно эффективность большинства препаратов для лечения ХОБЛ оценивается по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Для изучения препаратов с 24-часовым действием ОФВ₁ измерялся на исходе действия дозы, через 23 ч 15 мин – 23 ч 45 мин после ингаляции, и назывался конечным ОФВ₁.

Влияние фиксированной комбинации УМ + ВИЛ на легочную функцию у больных ХОБЛ изучалось прежде всего в 2 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях в параллельных группах. При этом эффективность комбинации сравнивалась с монотерапией каждым компонентом и с плацебо. Каждое исследование длилось 24 нед. В исследовании *B.Celli et al.* [5] ($n = 1\,493$) суточные дозы препаратов составляли 125 мкг УМ и 25 мкг ВИЛ, в исследовании *J.F.Donohue et al.* [6] ($n = 1\,532$) – 62,5 мкг УМ и 25 мкг ВИЛ соответственно. В обоих исследованиях получено достоверно более выраженное улучшение легочной функции (конечный ОФВ₁) при терапии фиксированной комбинацией УМ + ВИЛ по сравнению с монотерапией УМ (на 0,052 л [6] и 0,079 л [5]) и ВИЛ (на 0,095 и 0,114 л соответственно) и с плацебо. Более того, при использовании фиксированной комбинации УМ + ВИЛ по сравнению с плацебо достоверно уменьшалась одышка при физической нагрузке, снижалась потребность в сальбутамоле для купирования симптомов ХОБЛ и улучшалось качество жизни (КЖ) [5, 6]. Бронходилатационный эффект всех активных препаратов сохранялся в течение всего периода исследований, а после ингаляции каждой дозы – в течение 24 ч. Это улучшение ощущалось пациентами: снизилась выраженность одышки, расширилась повседневная физическая активность и улучшилось КЖ в отличие от пациентов, получавших плацебо. В то же время статистически значимая разница в бронходилатационном эффекте фиксированной комбинации УМ + ВИЛ и монопрепаратов не обусловила такую же разницу в других конечных параметрах, поскольку тяжесть одышки и КЖ улучшились при всех вариантах активной терапии по сравнению с плацебо без достоверных различий между комбинированной и монотерапией [6], однако при этом появилась необходимость в дальнейшем изучении этого вопроса.

Также в 2 крупных парных многоцентровых рандомизированных слепых в параллельных группах с двойным плацебо-контролем исследованиях клиническая эффективность фиксированной комбинации УМ + ВИЛ сравнивалась с монотерапией ВИЛ 25 мкг (исследование 1; $n = 846$) и УМ 125 мкг (исследование 2; $n = 872$), но в обоих случаях применялись 2 различные дозы комбинации УМ + ВИЛ – 62,5 / 25 и 125 / 25 мкг в сутки соответственно, а в качестве активного контроля использовался тиотропия бромид (ТИО) [4]. В исследовании 1 принял участие 91 исследовательский центр из 9 стран (в т. ч. из России), в исследовании 2 – 95 центров из 10 стран. Тяжесть ХОБЛ варьировалась от среднетяжелой до очень тяжелой (группы В и D).

Фиксированная комбинация УМ + ВИЛ применялась в дозах 125 / 25 мкг или 62,5 / 25 мкг однократно в сутки, УМ и ВИЛ при монотерапии – в дозах 125 мкг и 25 мкг 1 раз в сутки соответственно, ТИО – 18 мкг 1 раз в сутки. Все препараты использовались в виде порошковых ингаляторов (ПИ) (Эллипта® или ХандиХалер). Длительность лечения в каждом исследовании составила 24 нед.

Обе дозировки комбинации УМ + ВИЛ привели к существенному повышению утреннего доингаляционного ОФВ₁ по сравнению с ТИО: для дозы 125 / 25 мкг в сутки разница в исследовании 1 – 0,088 л; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,036–0,140; в исследовании 2 – 0,074 л; 95%-ный ДИ – 0,025–0,123; для дозы 62,5 / 25 мкг в сутки: разница в исследовании 1 – 0,09 л; 95%-ный ДИ – 0,039–0,141; в исследовании 2 – 0,060 л; 95%-ный ДИ – 0,010–0,109 [4]. В исследовании 1 при использовании комбинации УМ + ВИЛ в обеих дозах в 1-й день лечения в течение 6 ч после ингаляции препарата отмечалось повышение ОФВ₁ на $\geq 12\%$ и на ≥ 200 мл от исходного уровня у большего числа больных по сравнению с ТИО и ВИЛ (68, 69, 47 и 48 % соответственно). В исследовании 2 при использовании более высокой дозы УМ + ВИЛ ОФВ₁ в 1-й день лечения в течение 6 ч после ингаляции также повышался на $\geq 12\%$ и на ≥ 200 мл от исходного уровня у большего числа больных по сравнению с группами ТИО и УМ (69, 46, 56 % соответственно), тогда как меньшая доза УМ + ВИЛ вызывала такое повышение ОФВ₁ чаще, чем ТИО (63 и 46 % соответственно), а по сравнению с группой УМ 125 мкг заметной разницы не отмечено (63 и 56 % соответственно).

К концу периода лечения все варианты монотерапии вызывали клинически значимое (как минимум на 1 балл) снижение одышки, оцененной по шкалам Исходного и Транзиторного индекса одышки и по дневникам SOBDA (*Shortness of Breath with Daily Activity* – Одышка при повседневной активности), отражающим одышку при повседневной физической активности, и клинически значимое (на 4 балла) улучшение КЖ, оцененное по Вопроснику Госпиталя Св. Георгия (SGRQ). Число больных, достигших клинически значимого снижения одышки, в исследовании 1 в группе УМ + ВИЛ было значительно больше, чем в группах ВИЛ. Число больных с клинически значимым улучшением КЖ было примерно одинаковым во всех группах как комбинированной, так и монотерапии. Потребность в сальбутамоле для купирования симптомов ХОБЛ (среднесуточное число доз сальбутамола) через 24 нед. терапии уменьшалась в исследовании 1 в большей степени при лечении обеими дозами УМ + ВИЛ, чем при лечении ТИО (на $2,0 \pm 0,2$ дозы для обеих доз УМ + ВИЛ и на $1,4 \pm 0,2$ дозы – для ТИО), но при монотерапии ВИЛ снижалась потребность в сальбутамоле в такой же степени, что и при комбинированной терапии (на $1,8 \pm 0,2$ дозы в сутки). В исследовании 2 этот показатель был достоверно лучше только в группе УМ + ВИЛ 125 / 25 мкг в сутки

($3,2 \pm 0,2$ дозы в сутки) по сравнению с монотерапией УМ или ТИО (снижение на $2,1 \pm 0,2$ дозы для обоих вариантов монотерапии). Время до развития ближайшего обострения ХОБЛ было одинаковым во всех группах комбинированной и монотерапии.

Таким образом, при использовании фиксированной комбинации УМ + ВИЛ отмечена более значимая бронходилатация, чем в случае монотерапии отдельными компонентами как в начале, так и в конце периода действия препарата. Логичным следствием этого стало снижение потребности в сальбутамоле, более выраженное на фоне комбинированной терапии УМ + ВИЛ 125 / 25 мкг в сутки, чем на фоне терапии ТИО. Это свидетельствует о более мощном влиянии фиксированной комбинации на симптомы по сравнению с монотерапией ТИО. Достоверных различий в динамике КЖ, одышки и риска обострений ХОБЛ при разных вариантах бронходилатационной терапии не получено. Это объясняется тем, что запланированная мощность исследований не предназначалась для оценки этих параметров.

ОФВ₁ — показатель, который чаще всего используется для оценки эффективности разных методов лечения ХОБЛ, однако он слабо коррелирует с одышкой при физической нагрузке, а именно одышка лимитирует физическую активность больных ХОБЛ и оказывает наибольшее влияние на КЖ [7]. Одной из основных причин одышки на фоне физической нагрузки при ХОБЛ является гиперинфляция легких [8], поэтому непосредственное измерение легочных объемов, одышки и переносимости физической нагрузки может иметь большее клиническое значение для больных ХОБЛ, чем показатели бронхиальной проходимости.

Влияние фиксированной комбинации УМ + ВИЛ на эти параметры было оценено в 2 крупных рандомизированных многоцентровых двойных слепых перекрестных 12-недельных исследованиях: № 418 (идентификационный номер в *Clinicaltrials.gov* NCT01323660; $n = 307$; 42 исследовательских центра США и Европы) и № 417 (идентификационный номер в *Clinicaltrials.gov* NCT01328444; $n = 348$; 31 исследовательский центр, в т. ч. российские) [9]. В оба исследования включены больные стабильной среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ с признаками гиперинфляции легких (функциональная остаточная емкость (ФОЕ) ≥ 120 %_{долж.}) и одышкой по модифицированной шкале MRC ≥ 2 баллов. В начале исследования всем больным выполнялся шаттл-тест с возрастающей нагрузкой (ШВ) для расчета оптимальной скорости ходьбы и последующего проведения шаттл-теста с постоянной нагрузкой (ШП) (тест на физическую выносливость) через 3 ч после ингаляции препарата; при этом оценивалась тяжесть одышки по шкале Борга до и после ходьбы. Затем больные в рандомизированном порядке получали либо плацебо, либо УМ в суточной дозе 62,5 или 125 мкг, либо ВИЛ в суточной дозе 25 мкг, либо фиксированную комбинацию УМ + ВИЛ в суточных дозах 62,5 / 25 или 125 / 25 мкг. Для всех препаратов использовался ПИ Эллипта®. Через 12 нед. терапия

менялась. Основными конечными показателями в исследованиях были время, в течение которого пациент мог ходить с заданной скоростью (время выносливости) и ОФВ₁ в конце каждого периода лечения. Анализировались также емкость вдоха ($E_{вд.}$), ФОЕ и остаточный объем легких (ООЛ) в конце каждого периода лечения. Доля больных, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), была больше в исследовании 418 (39,4 % vs 28,2 % в исследовании 417).

В исследовании 418 при лечении обеими дозами УМ + ВИЛ время выносливости достоверно увеличилось по сравнению с плацебо (на 69,4 с ($p = 0,003$) — для дозы 62,5 / 25 мкг в сутки и на 65,8 с ($p = 0,005$) — для дозы 125 / 25 мкг в сутки). Это повышение началось со 2-го дня терапии и сохранялось в течение всех 12 нед. лечения, достигнув к концу исследования минимальной клинически значимой разницы в 45–85 с. В исследовании 417 был достаточно выражен эффект плацебо. Однако при суммарном анализе результатов обоих исследований показано, что через 12 нед. лечения обе дозы УМ + ВИЛ приводили к достоверному повышению времени выносливости по сравнению с плацебо (на 43,7 с ($p = 0,001$) — для дозы 62,5 / 25 мкг в сутки и на 47,5 с ($p = 0,002$) — для дозы 125 / 25 мкг в сутки).

При монотерапии ВИЛ в дозе 25 мкг в сутки и УМ в дозах 125 и 62,5 мкг в сутки также увеличивалось время выносливости в обоих исследованиях, но менее выражено, чем на фоне лечения фиксированной комбинацией УМ + ВИЛ.

Отличительной особенностью исследований 418 и 417 было изучение влияния УМ + ВИЛ на статическую гиперинфляцию легких. Через 12 нед. лечения обеими дозами УМ + ВИЛ как до-, так и постингаляционные показатели $E_{вд.}$, ФОЕ, ООЛ и ФЖЕЛ достоверно улучшились; в исследовании 418 это улучшение было статистически достоверным по сравнению с плацебо, в исследовании 417 достоверность различий не была рассчитана в связи с тем, что основной конечный показатель — время выносливости — на фоне лечения изменился недостоверно.

Как и в предыдущих исследованиях, в случае терапии фиксированной комбинацией УМ + ВИЛ уменьшилась потребность в сальбутамоле для купирования симптомов ХОБЛ и одышки на фоне физической нагрузки.

Снижение тяжести одышки логически связано с улучшением КЖ. Этот вопрос изучался в исследовании *M.R.Maleki-Yazdi et al.* [10], которое представляло собой многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы с двойным плацебо-контролем в параллельных группах. Целью исследования были не только оценка легочной функции, но и КЖ больных стабильной ХОБЛ ($n = 905$) от среднетяжелого до очень тяжелого течения. Пациенты получали фиксированную комбинацию УМ + ВИЛ в дозе 62,5 / 25,0 мкг в сутки либо ТИО 18 мкг в сутки в течение 24 нед. Около 50 % участников данного исследования принимали иГКС. Помимо динамики ОФВ₁ в разные моменты до и после

ингаляции препаратов оценивалась динамика КЖ больных по SGRQ.

Данное исследование еще раз доказало эффективность УМ + ВИЛ в улучшении легочной функции по сравнению с монотерапией бронхолитическим препаратом: к концу периода лечения разница в доингаляционном ОФВ₁ между группами УМ + ВИЛ и ТИО составила 0,112 л (95%-ный ДИ – 0,081–0,144), что было статистически достоверным и клинически значимым. Также статистически достоверное и клинически значимое улучшение достигнуто и в отношении средневзвешенного ОФВ₁ в первые 6 ч после ингаляции препаратов и пикового ОФВ₁ к концу периода терапии. Такая динамика сохранялась в течение всего периода терапии. Начало бронходилатационного действия фиксированной комбинации УМ + ВИЛ, определившееся как повышение ОФВ₁ на ≥ 100 мл после ингаляции препарата в 1-й день лечения, в группе УМ + ВИЛ 62,5 / 25 мкг составило 19 мин, а в группе ТИО – 31 мин. У больных, получавших УМ + ВИЛ, было больше шансов преодолеть этот порог (отношение шансов 2,1; 95%-ный ДИ – 1,6–2,7; $p < 0,001$). Доля больных, у которых ОФВ₁ повысился на ≥ 12 % и на ≥ 200 мл в 1-й день лечения, также была выше в группе УМ + ВИЛ, чем в группе ТИО (64 и 49 % соответственно). Терапия иГКС не оказала влияния на эффективность УМ + ВИЛ относительно легочной функции.

Потребность в сальбутамоле для купирования симптомов в группе УМ + ВИЛ снизилась достоверно больше, чем в группе ТИО, с разницей между группами –0,5 дозы в сутки (95%-ный ДИ – (–0,7)–(–0,2); $p < 0,001$).

При терапии УМ + ВИЛ в дозе 62,5 / 25 мкг в сутки повысилось КЖ больных по сравнению с ТИО, начиная с 28-го дня лечения и до конца исследования: общий балл SGRQ снизился на $7,270 \pm 0,538$ и $5,170 \pm 0,548$ соответственно с разницей между группами –2,1 балла, при этом различия были достоверны (95%-ный ДИ – (–3,61)–(–0,59); $p = 0,006$) [10].

Переносимость терапии

Спектр и частота побочных эффектов на фоне терапии ХОБЛ с помощью фиксированной комбинации УМ + ВИЛ достоверно не отличались от таковых при монотерапии ее компонентами. Общая частота побочных эффектов во время лечения в исследовании J.F. Donohue et al. составила 51 % на фоне комбинированной терапии УМ + ВИЛ 62,5 / 25 мкг в сутки, 52 % – при монотерапии УМ 62,5 мкг в сутки и 48 % – при монотерапии ВИЛ 25 мкг в сутки vs 46 % в группе плацебо [6]. Отмена препаратов потребовалась в 6–8 % случаев в группах активной терапии vs 3 % в группе плацебо. Серьезные побочные эффекты встречались в 5–6 и 3 % соответственно [6].

В исследованиях M. Decramer et al. частота побочных эффектов на фоне комбинированной терапии УМ + ВИЛ колебалась от 44 до 62 % при разных дозах препарата, при этом в группах ТИО частота

побочных эффектов составила 39–59 %, в группе УМ – 59 %, в группе ВИЛ – 47 %. Наиболее частыми побочными эффектами комбинированной терапии были назофарингит и головная боль (7–10 %). Наиболее частым серьезным побочным эффектом было обострение ХОБЛ (3 %). При комбинированной терапии УМ + ВИЛ не отмечено патологических изменений артериального давления, частоты пульса, интервала QT на электрокардиограмме и клинических лабораторных показателей. Этими результатами подтверждается одинаковая безопасность как монотерапии бронходилататорами длительного действия, так и их фиксированной комбинацией, в частности УМ + ВИЛ [4].

Частота побочных эффектов была сходной во всех группах: 30–54 % – в исследовании 418 и 12–35 % – в исследовании 417. Наиболее частыми побочными эффектами (зарегистрированы в ≥ 3 % случаев) в обоих исследованиях являлись назофарингит и головная боль. Не зарегистрировано отклонений жизненно важных параметров, включая частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Из 2 летальных исходов (по одному в каждом исследовании) ни один не был связан с изучаемыми препаратами [9].

В исследовании M.R. Maleki-Yazdi et al. общая частота побочных эффектов в группах УМ + ВИЛ 62,5 / 25 мкг в сутки и ТИО 18 мкг в сутки была одинаковой: 44 и 42 % соответственно, из которых серьезные побочные эффекты встречались в 4 % случаев в каждой группе. При отдельном анализе сердечно-сосудистых побочных эффектов их частота составила по 2 % случаев в каждой группе [10].

ПИ Эллипта®

Комбинация УМ + ВИЛ выпускается в виде ПИ Эллипта. Простота его использования обусловлена одноэтапной активацией ингалятора, что является залогом меньшего числа ошибок в ингаляционной технике. В нескольких многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях доказана простота обучения больных правильному использованию ПИ Эллипта с эффективностью препарата после 1-й демонстрации и сохранением этого эффекта по крайней мере в течение 4 нед. Наиболее частыми ошибками применения ПИ Эллипта были неправильные снятие крышки (1,9 %), ингаляция лекарства (1,4 %) и закрывание крышки (0,3 %) [11]. В последующем целенаправленно изучалось отношение больных к новому ПИ; обобщен опыт применения этого ПИ больными ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА), участвовавшими в клинических исследованиях [12]. В течение 4 нед. по завершении исследований пациенты ($n = 75$) с БА ($n = 33$; средний возраст – 41 год) и ХОБЛ ($n = 42$; средний возраст – 61 год) были интервьюированы по телефону. Больным были заданы вопросы об их впечатлении от применения ПИ Эллипта в сравнении с ранее назначенными ингаляторами. ПИ Эллипта оценивалось по 10-балльной шкале, в которой 1 балл соответство-

вал наихудшему результату, а 10 баллов — наилучшему. Большинство больных были в высокой степени удовлетворены ПИ Эллипта, положительно оценив свой опыт его применения. Наиболее часто преимуществами ингалятора назывались простота и минимальные затраты времени (несколько секунд) на его использование, удобные формы ингалятора и мундштука, счетчик доз. Эргономичная форма ингалятора препятствовала выскальзыванию из руки. В то же время ПИ Эллипта имеет достаточно малые размеры и легко помещается в карман. При сравнении с другими ПИ по удобству применения ПИ Эллипта оказался ближе всего к Мультидиску. Счетчик доз был хорошо различим даже для слабовидящих больных; когда оставалось 9 доз, красный индикатор напоминал больным о необходимости замены ингалятора.

Многие больные отмечали удобство открывания ингалятора, при котором не только появлялся мундштук, но и одновременно активировалась 1 доза для ингаляции. Защитная крышка легко открывалась и закрывалась, и некоторые больные сообщали, что могли делать это одной рукой. Пациенты, использовавшие ранее дозированные аэрозольные ингаляторы, в качестве одного из достоинств ПИ Эллипта отмечали, что крышка во время использования ингалятора остается прикрепленной к его корпусу, а не снимается полностью, что исключает ее потерю. Крышка легко закрывается, что препятствует случайному открыванию ингалятора и потере доз лекарства.

Ингаляция препарата из ПИ Эллипта осуществляется при глубококом ровном вдохе из мундштука после открывания крышки ингалятора. По мнению некоторых больных, при наличии удобного мундштука повышалась уверенность в том, что ингаляция сделана правильно и нужная доза препарата получена. Отдельным преимуществом ПИ Эллипта является возможность эффективной ингаляции даже при малой силе вдоха, что особенно актуально для больных ХОБЛ. При ингаляции у больных появляется ощущение, что они вдыхают пудру, а также при этом повышается уверенность в том, что доза лекарства поступила в дыхательные пути.

Некоторые больные с артритом при обострении этого заболевания испытывали определенные трудности при открывании и закрывании ПИ Эллипта, однако фиксация крышки к корпусу ингалятора устраняла дополнительные проблемы, связанные с ограниченной подвижностью мелких суставов кистей.

Большинством больных ПИ Эллипта оценен положительно (> 9 баллов). При сравнении с ранее применявшимися ПИ 95 % больных предпочли ПИ Эллипта ХандиХалеру, 79 % — Мультидиску и 77 % — дозированным аэрозольным ингаляторам [12].

Заключение

Достоверное влияние фиксированной комбинации УМ + ВИЛ на легочную функцию доказано в нескольких крупных рандомизированных плацебо-

контролируемых исследованиях высокого доказательного уровня, причем улучшение было получено сразу для нескольких показателей легочной функции: утреннего доингаляционного ОФВ₁, постингаляционного ОФВ₁ в первые 6 ч после ингаляции препарата, пикового ОФВ₁ к концу курса лечения. Повышение постингаляционного ОФВ₁ развивалось уже после 1-й ингаляции препарата, а доингаляционного ОФВ₁, как правило, — со 2-го дня лечения; эти изменения сохранялись в течение всего периода терапии, который в приведенных исследованиях составлял 12–24 нед.

Улучшение переносимости физической нагрузки является одной из основных целей лечения ХОБЛ. При использовании обеих доз фиксированной комбинации УМ + ВИЛ повышалась переносимость физических нагрузок больными среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, прежде всего, за счет уменьшения гиперинфляции легких. Следствием этого становилось снижение потребности больных ХОБЛ в сальбутамоле для купирования симптомов заболевания. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что применение комбинации УМ + ВИЛ в дозе 62,5 / 25 приводило к выраженному улучшению переносимости физической нагрузки в среднем на 66,7 сек через 12 нед. терапии.

При более эффективной бронходилатационной терапии улучшается КЖ больных ХОБЛ, поэтому на фоне терапии фиксированной комбинацией УМ + ВИЛ в дозе 62,5 / 25 мкг в сутки этот результат был достоверно лучше, чем на фоне терапии ТИО.

Во всех исследованиях отмечается хорошая переносимость фиксированной комбинации УМ + ВИЛ в обеих дозах при отсутствии различий в частоте побочных эффектов в целом и серьезных побочных эффектов в частности как при комбинированной бронходилатационной терапии, так и при монотерапии длительно действующими бронходилататорами, включая давно применяемый при ХОБЛ ТИО. Различия в группах по данным сравнительного исследования составили 2,1 балла по опроснику госпиталя Св. Георгия в пользу комбинации УМ + ВИЛ 62,5 / 25 мкг.

Таким образом, в последние годы увеличился объем доказательств о превосходящей эффективности двойной бронходилатационной терапии над эффективностью монотерапии отдельными длительно действующими бронходилататорами у больных с клиническими проявлениями ХОБЛ. В современных международных клинических рекомендациях GOLD рекомендуется одновременное использование 2 длительно действующих бронхолитических препаратов (ДДБА + ДДАХ) у больных ХОБЛ с выраженными симптомами и низким риском обострений (группа В), у пациентов со слабовыраженными симптомами, но с высоким риском обострений (группа С) и у больных с выраженными симптомами и высоким риском обострений (группа D) [2]. Для оценки эффективности новой фиксированной комбинации УМ + ВИЛ при разной тяжести ХОБЛ и в сочетании с иГКС требуются дальнейшие исследова-

дования, которые расширяют международный опыт использования этого препарата.

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Код RU/UCV/0004/16 06.04.2016

This publication is supported by GlaxoSmithKline. The author's opinion could differ from the official position of the company. GLaxoSmithKline is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Литература / References

1. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (4): 257–267.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2015. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
3. Coleman C.I., Limone B., Sobieraj D.M. et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J. Manag. Care Pharm.* 2012; 18 (7): 527–539.
4. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (6): 472–486.
5. Celli B., Crater G., Kilbride S. et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest.* 2014; 145 (5): 981–991.
6. Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S. et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1538–1546.
7. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 416–469.
8. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5, Pt 1): 1557–1565.
9. Maltais F., Singh S., Donald A.C. et al. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Thor. Adv. Respir. Dis.* 2014; 8 (6): 169–181.
10. Maleki-Yazdi M.R., Kaelin T., Richard N. et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1752–1760.
11. Svedtsater H., Jacques L., Goldfrad C., Bleecker E.R. Ease of use of the Ellipta dry powder inhaler: data from three randomized controlled trials in patients with asthma. *Primary Care Respir. Med.* 2014; 24: 14019. doi: 10.1038/npjpcrm.2014.19
12. Svedtsater H., Dale P., Garrill K. et al. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13: 72. doi: 10.1186/1471-2466-13-72.

Поступила 14.02.16

УДК 616.24-036.12-085.23

Received February 14, 2016

UDC 616.24-036.12-085.23

Информация об авторе

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 967-77-44; e-mail: svch@list.ru

Author information

Chikina Svetlana Yur'evna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 967-77-44; e-mail: svch@list.ru

Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия

А.А.Шмальц, С.В.Горбачевский

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н.Бакулева» Минздрава России: 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135;

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

Резюме

В клиническую практику последних десятилетий внедрены лекарственные препараты для лечения легочной гипертензии. Силденафил селективно ингибирует фосфодиэстеразу-5 (ФДЭ-5), увеличивает содержание циклического гуанозинмонофосфата в стенке легочных сосудов, что приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации и другим специфическим эффектам. С высоким классом и уровнем доказательности силденафил показан для моно- и последовательной комбинированной терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Однако часть пациентов недостаточно отвечают на терапию ингибиторами ФДЭ-5. Высказано предположение, что хорошей альтернативой для таких больных могли бы стать стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: во-первых, способствует повышению биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ, подобно оксиду азота (NO) и независимо от него; во-вторых, сенситизирует рГЦ к эндогенному оксиду азота путем стабилизации ее связи с NO. С высоким классом и уровнем доказательности риоцигуат показан для моно- и последовательной комбинированной терапии ЛАГ и для терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В феврале 2014 г. стартовало клиническое исследование RESPITE, призванное оценить эффективность замены ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ. К потенциально выгодным особенностям механизма действия риоцигуата относятся независимость от эндогенного NO при синтезе цГМФ и независимость от других (помимо ФДЭ-5) изоферментов фосфодиэстераз. Реализуются ли эти особенности механизма действия риоцигуата в клинические преимущества при лечении ЛАГ, покажет время и, возможно — уже исследование RESPITE.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ЛАГ-специфическая терапия, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91

Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference

A.A.Shmalts, S.V.Gorbachevskiy

A.N.Bakulev Federal Academic Center of Cardiovascular Surgery, Healthcare Ministry of Russia: 135, Rublevskoe roadway, Moscow, 121552, Russia;

Russian State Medical Postgraduate Academy, Healthcare Ministry of Russia: 2 / 1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russia

Summary

Last decades, several drugs for treatment of pulmonary hypertension have been implemented in clinical practice. Sildenafil selectively inhibits phosphodiesterase-5 (PDE-5), increases cyclic guanosine monophosphate (cGMP) level in the pulmonary vascular wall leading to vasodilation, inhibition of proliferation and other specific effects. Sildenafil is indicated as single therapy and in sequential combination therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH) (high-level evidence, high-class recommendation). However, therapeutic response on PDE-5 inhibitors is insufficient in a certain number of patients. Soluble guanylate cyclase (sGC) stimulators were proposed as a good alternative for such patients. Riociguat has dual mechanism of action: firstly, it is designed to increase cGMP biosynthesis via direct stimulation of sGC; this pathway resembles that of nitric oxide (NO) but is independent on NO. Secondly, riociguat can sensitise sGC to NO. Riociguat is indicated for monotherapy and for sequential combination therapy of PAH and to treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (high-level evidence, high-class recommendation). A clinical trial RESPITE has been initiated in February, 2014, which is intended to evaluate efficacy of switching PAH patients from PDE-5 inhibitors to riociguat. Potential advantage of this drug is the mechanism of action independent of NO and of other PDE enzyme isoforms. Whether this advantage is clinically significant, remains to be seen, probably, in the RESPITE trial.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, soluble guanylate cyclase stimulators, phosphodiesterase-5 inhibitors.

Оксид азота... — это платформа для открытий, которые обязательно сделают будущее лучше.
«Молекула года», редакторский комментарий журнала «Science» (1992) [1]

Учение о легочной гипертензии (ЛГ) выделено в самостоятельный раздел практической медицины и продолжает развиваться во многом благодаря успехам специфической медикаментозной терапии. Последние 2 десятилетия ознаменованы появлением, экспериментальным испытанием и широким клиническим внедрением 4 новых классов лекарственных препаратов — простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) и, наконец, стимуляторов рас-

творимой гуанилатциклазы (рГЦ). Фундаментальной основой фармакологии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) стало глубокое понимание ее биохимических, молекулярных и генетических механизмов.

Недавно на международном и российском рынке появился риоцигуат — представитель нового класса стимуляторов растворимой рГЦ, действующий по биохимическому пути оксида азота (NO) [2–7]. Повышенный интерес медицинского сообщества

к новому препарату в известной степени связан с существованием другого, уже хорошо зарекомендовавшего себя класса ЛАГ-специфических препаратов, действующих на «платформе» оксида азота, — иФДЭ-5.

Наиболее хорошо изученным представителем иФДЭ-5 является силденафил. Силденафил — единственный препарат своего класса, зарегистрированный для лечения ЛГ в Российской Федерации [8], в то время как риоцигуат — пока единственный представитель класса стимуляторов рГЦ, официально зарегистрированный в мире.

Целью данного обзора явилась попытка рассмотрения некоторых известных и требующих дальнейшей оценки свойств этих двух ЛАГ-специфических препаратов.

Морфологические изменения сосудистого русла легких при ЛГ (уменьшение и полная облитерация просвета сосудов, плексиформные и дилатационные изменения) возникают под влиянием таких патологических процессов, как спазм, пролиферация, фиброз, воспаление и локальные микротромбозы сосудов [9]. Как причиной, так и следствием этих патологических процессов может являться дисбаланс между эндогенными медиаторами, препятствующими развитию легочно-сосудистой болезни (оксид азота и простациклин) и потенцирующими ее (эндотелиин, тромбоксан A_2 и серотонин) [10, 11]. Медикаментозное воздействие на некоторые из этих известных на сегодняшний день мишеней и лежит в основе современной ЛАГ-специфической терапии.

Роль эндогенного оксида азота в патогенезе ЛГ чрезвычайно высока. К настоящему времени убедительно показано, что эндотелиальная дисфункция у пациентов с ЛГ приводит к уменьшению продукции оксида азота [10, 11]. Составляющие биохимического пути оксида азота (рис. 1) в организме человека были открыты во второй половине XX века [12–14].

Оксид азота — короткоживущий реактивный газ с высокой проникающей способностью, вырабаты-

ваемый из L-аргинина NO-синтазой [12–14]. Роль газообразного NO в управлении функциями клеток и органов человека была доказана в 1986 г., в 1992 г. журнал «*Science*» назвал NO «молекулой года», а в 1998 г. R.F.Furchgott, L.J.Ignarro и F.Murad удостоены Нобелевской премии за открытие оксида азота, сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы.

Растворимая гуанилатциклаза — ключевой фермент, рецептор эндогенного NO, при воздействии которого рГЦ синтезирует цГМФ [12–14].

Циклический гуанозинмонофосфат — сигнальная молекула, которая регулирует многие физиологические и патофизиологические функции сосудов, в т. ч. вызывает вазодилатацию (из-за релаксации гладкомышечных клеток средней оболочки), ингибирует пролиферацию, фиброз и воспаление [12–14]. Молекула цГМФ, открытая в 1960-х годах, долгое время оставалась «спящей принцессой», поскольку ее биологическая роль вплоть до 1980-х годов не была известна [12].

И, наконец, фосфодиэстеразы — семейство ферментов, осуществляющих инактивацию цГМФ. В органах и тканях человека представлены различные изоферменты ФДЭ. В легких локализуется преимущественно ФДЭ-5, но присутствуют и некоторые другие ФДЭ (1, 3 и 4), разрушающие цГМФ [12–14, 17].

Силденафил селективно ингибирует ФДЭ-5, увеличивает содержание цГМФ в стенке легочных сосудов, что приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации и другим специфическим эффектам. Однако наличие в легких других изоферментов ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует, потенциально может стать причиной снижения концентрации цГМФ [8, 11, 17].

Рассматривая клиническую эффективность силденафила (а затем и риоцигуата) при ЛГ, отдельно остановимся на их применении в качестве моно- и последовательной комбинированной терапии в сочетании с другими зарегистрированными в Россий-

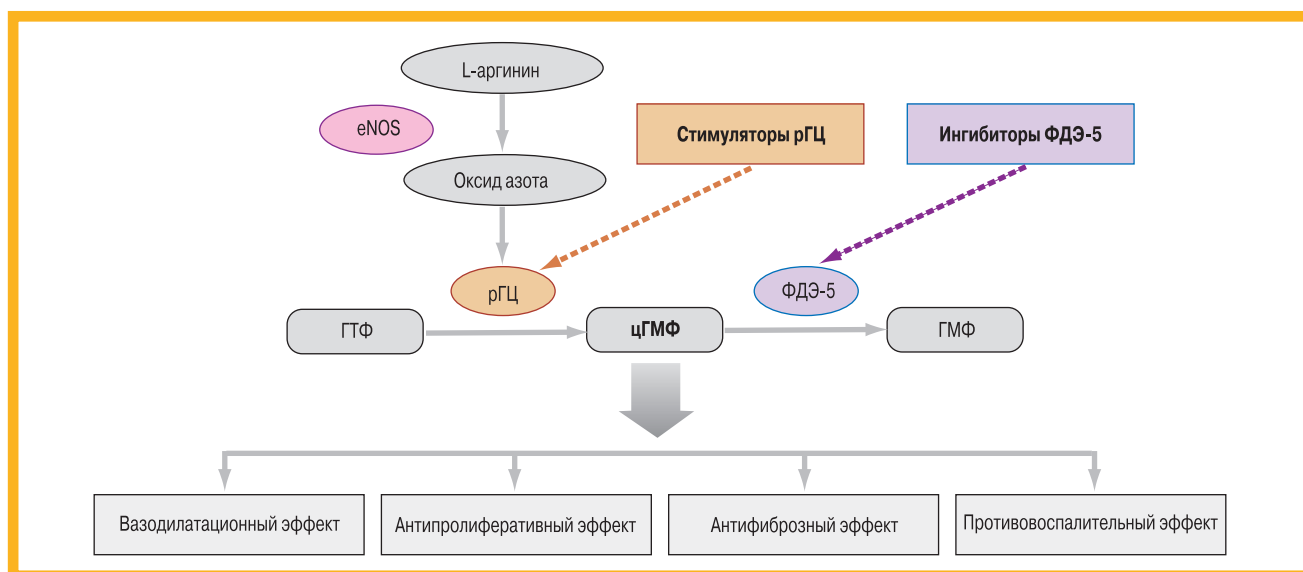


Рис. 1. Путь NO в регуляции функции легочных сосудов. Модифицировано по [15, 16]

Примечание: eNOS — эндотелиальная синтаза NO; ГТФ — гуанозинтрифосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат.

Figure 1. A role of nitric oxide for pulmonary vessel function regulation. Modified from [15, 16]

Таблица 1
Некоторые рандомизированные контролируемые исследования по терапии ЛГ с применением силденафила и риоцигуата. Модифицировано на основе N.Galie et al. (2015) [27] с использованием других источников [25, 30]
Table 1
Several randomized controlled trials of riociguat and sildenafil for treatment of pulmonary hypertension.
Modified from N.Galie et al., 2015 [27] and other references [25, 30]

Группа ЛГ	Тестируемый препарат	Исследование	Число больных	Продолжительность, недель	Фоновая терапия	Первичная конечная точка	Основные результаты
ЛАГ	Силденафил	SUPER-1 [18]	277	12	Нет	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ улучшилась; время до развития клинического ухудшения не улучшилось
		K.Iversen [21]	20	12	Бозентан	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ не улучшилась
		Pfizer study A1481243 [22]	103	12	Бозентан	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ не улучшилась
	Бозентан	EARLY [23]	185	24	Нет, или силденафил (16 %)	ЛСС; дистанция 6МХ	ЛСС улучшилось, дистанция 6МХ не улучшилась, время до развития клинического ухудшения улучшилось
		COMPASS-2 [24]	334	99	Силденафил	Время до развития клинического ухудшения	Время до развития клинического ухудшения не улучшилось, дистанция 6МХ улучшилась, NT-proBNP улучшился
	Мацитентан	SERAPHIN [20]	742	115	Нет, или силденафил, или илопрост ингаляционный	Время до развития клинического ухудшения	Время до развития клинического ухудшения улучшилось при моно- и комбинированной терапии
	Риоцигуат	PATENT [3]	443	12	Нет, или бозентан, или простаноиды	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ улучшилась, гемодинамика улучшилась
		PATENT plus [29]	30	18	Силденафил	Систолическое артериальное давление в положении лежа	Прекращено из-за превышения числа серьезных нежелательных явлений в группе лечения
ХТЭЛГ	Силденафил	SUNTHARALINGAM [25]	19	12	Нет	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ не улучшилась
	Риоцигуат	CHEST-1 [30]	261	16	Нет	Дистанция 6МХ	Дистанция 6МХ улучшилась, большинство показателей вторичных конечных точек улучшились

Примечание: ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

ской Федерации ЛАГ-специфическими препаратами (бозентан, амбризентан, мацитентан и ингаляционный илопрост).

Клиническая эффективность силденафила в монотерапии ЛАГ (увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы (6МХ); табл. 1) была доказана в ходе рандомизированного контролируемого исследования SUPER-1 [18].

Дизайн нерандомизированного исследования ARIES-3 не позволил достоверно показать увеличение дистанции 6МХ при добавлении амбризентана к силденафилу во время последовательной комбинированной ЛАГ-специфической терапии [19]. В рандомизированном контролируемом исследовании SERAPHIN продемонстрировано значительное снижение заболеваемости и смертности у пациентов с ЛАГ при добавлении мацитентана к силденафилу [20] (см. табл. 1). Однако в исследованиях K.Iversen et al. (2010) [21] и Pfizer study A1481243 [22] не выявлено достоверного прироста дистанции 6МХ при добавлении силденафила к бозентану, а в исследованиях EARLY [23] и COMPASS-2 [24] показаны противоречивые результаты комбинированной терапии при добавлении бозентана к силденафилу.

В рандомизированном контролируемом исследовании J.Suntharalingam [25] не выявлено прироста дистанции 6МХ при назначении силденафила боль-

ным с неоперабельной хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS), 2015, силденафил с высоким классом и уровнем доказательности (I A–B) показан для моно- и последовательной комбинированной терапии ЛАГ (табл. 2) [26, 27]. При этом эффективность последовательной комбинированной терапии считается доказанной, в частности, при добавлении мацитентана к силденафилу. Последовательная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия силденафилом и бозентаном в любой очередности их назначения, а также добавление амбризентана к силденафилу на сегодняшний день имеет низкие класс рекомендаций и уровень доказательности (IIb–C).

Однако к настоящему времени показано, что часть пациентов с ЛАГ (по некоторым данным – до 60 %) недостаточно отвечают на терапию иФДЭ-5 [10, 11, 28]. Причина этого может крыться в недостаточной концентрации эндогенного оксида азота в стенке легочных сосудов больных ЛГ. Другой причиной неэффективности силденафила может быть разрушение цГМФ изоферментами ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует [11, 17, 28]. В связи с этим высказано предположение, что хорошей альтернативой для больных с ЛАГ, не от-

Таблица 2

Рекомендации ЕОК и ЕРО по медикаментозной терапии ЛАГ и ХТЭЛГ с применением силденафила и риоцигуата. Модифицировано на основе [26]

Table 2

Guidelines of European Society of Cardiologists and European Respiratory Society on drug therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension using sildenafil and riociguat. Modified from [26]

ЛАГ							ХТЭЛГ		
Препараты	Класс рекомендаций и уровень доказательности						Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
	II ФК по ВОЗ		III ФК по ВОЗ		IV ФК по ВОЗ				
Монотерапия ЛАГ							Риоцигуат рекомендован симптоматичным больным с персистирующей / рецидивирующей после хирургического лечения ХТЭЛГ или с неоперабельной (согласно заключению группы специалистов по ХТЭЛГ, включающей хотя бы 1 хирурга с опытом проведения легочной эндартерэктомии) ХТЭЛГ	I	B
Силденафил	I	A	I	A	IIb	C			
Риоцигуат	I	B	I	B	IIb	C			
Последовательная комбинированная терапия ЛАГ							Off-label-использование одобренных для ЛАГ препаратов может рассматриваться у симптоматичных больных с неоперабельной (согласно заключению группы специалистов по ХТЭЛГ, включающей хотя бы 1 хирурга с опытом проведения легочной эндартерэктомии) ХТЭЛГ	IIb	B
Мацитентан, добавленный к силденафилу	I	B	I	B	IIa	C			
Риоцигуат, добавленный к бозентану	I	B	I	B	IIa	C			
Амбризентан, добавленный к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C			
Бозентан, добавленный к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C			
Силденафил, добавленный к бозентану	IIb	C	IIb	C	IIb	C			
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C			
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C			
Риоцигуат, добавленный к силденафилу или другим иФДЭ-5	III	B	III	B	III	B			

Примечание: в разделе последовательной комбинированной терапии ЛАГ приведены только препараты, зарегистрированные в РФ. ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

Note. The section on sequential combination therapy contains only drugs registered in Russian Federation.

вечающих на терапию иФДЭ-5, могли бы стать стимуляторы рГЦ [28].

Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: во-первых, способствует повышению биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ, подобно оксиду азота и независимо от него; во-вторых, риоцигуат сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному оксиду азота путем стабилизации связи NO–рГЦ [2–7, 10, 13, 28]. Восстановление естественного метаболического пути NO–рГЦ–цГМФ вызывает увеличение продукции цГМФ. Способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита оксида азота, часто наблюдаемого у больных с ЛГ, – потенциальное преимущество риоцигуата перед иФДЭ-5 [28].

Клиническая эффективность риоцигуата (увеличение дистанции 6МХ и времени до развития клинического ухудшения, улучшение гемодинамических параметров, ФК и т. п.) при моно- и последовательной комбинированной терапии ЛАГ (добавление риоцигуата к бозентану или простаноидам) была доказана в рандомизированном контролируемом исследовании PATENT-1 [3, 26, 27]. Рандомизированное контролируемое исследование PATENT PLUS, в котором изучалась терапия риоцигуатом на фоне силденафила, было досрочно прекращено вследствие большого числа серьезных нежелательных явлений (гипотония и другие) [29].

В рандомизированном контролируемом исследовании CHEST-1 выявлено увеличение дистанции 6МХ, снижение легочного сосудистого сопротивления, ФК по ВОЗ и др., у больных с неоперабельной или персистирующей / рецидивирующей после оперативного лечения ХТЭЛГ при терапии риоцигуатом [30].

Согласно рекомендациям ESC и ERS (2015), риоцигуат с высоким классом рекомендаций и уровнем доказательности (IB) показан для моно- и последовательной комбинированной терапии ЛАГ (при его добавлении к бозентану), а также для терапии неоперабельной или персистирующей / рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения [26, 27]. Комбинация риоцигуата с иФДЭ-5 противопоказана.

Силденафил и риоцигуат, согласно проведенным исследованиям, в целом обладают благоприятным профилем безопасности [3, 18, 25, 30]. В Российской Федерации силденафил для лечения ЛГ был официально зарегистрирован в 2011 г., риоцигуат – в 2014 г. [7, 8].

Традиционный подход к последовательной комбинированной ЛАГ-специфической терапии при прогрессировании легочно-сосудистой болезни – добавление нового препарата с сохранением предыдущих – в наши дни пересматривается. Так, согласно последним рекомендациям ESC и ERS (2015),

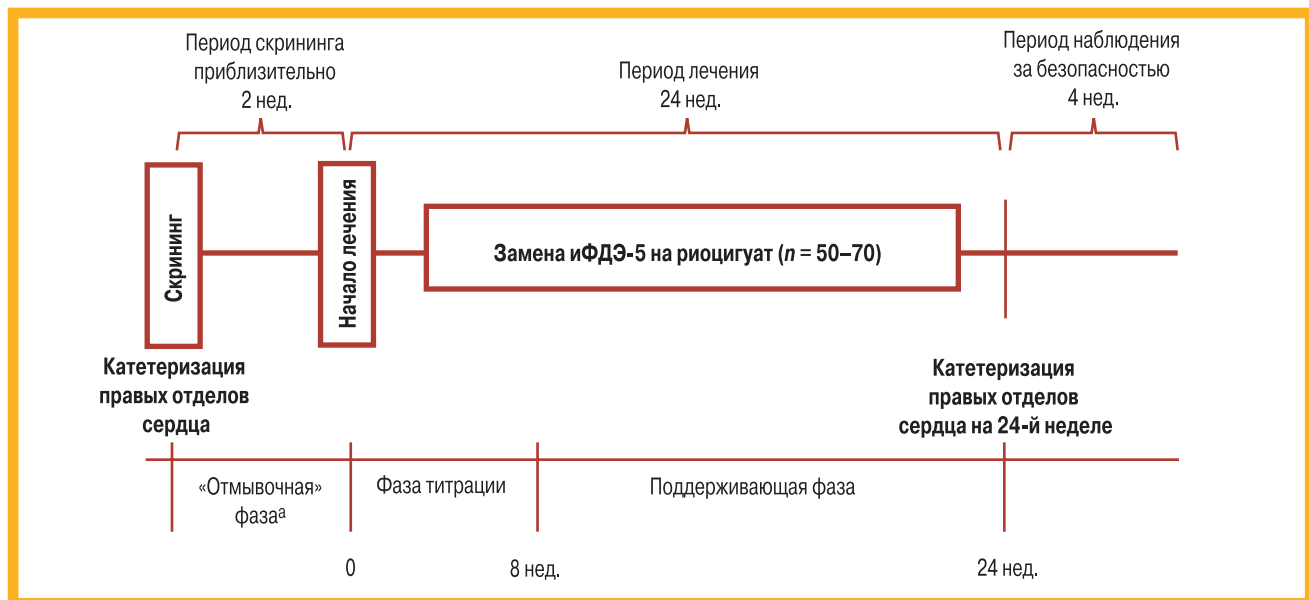


Рис. 2. Дизайн исследования RESPITE [32]: ^a «отмывочная» фаза: для силденафила — 1 день (≥ 24 ч), для тадалафила* — 3 дня (72 ч)
Figure 2. Design of the RESPITE trial [32]

Note. ^a washout period is 1 day (at least 24 h) for sildenafil and 3 days (72 h) for tadalafil*.

начальная комбинированная терапия возможна уже у больных с ЛАГ II–III ФК по ВОЗ [26]. Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (CHEST, 2014) не исключают возможность отмены неэффективного препарата с заменой его на препарат другого класса [31].

В феврале 2014 г. стартовало клиническое исследование RESPITE (*Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor*), призванное оценить эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ [32, 33] (рис. 2). Это открытое международное многоцентровое несравнительное неконтролируемое исследование фазы IIIb по изучению риоцигуата у больных с недостаточным ответом на терапию иФДЭ-5, определяемым как:

- III ФК по ВОЗ;
- дистанция 6МХ — от 165 до 440 м;
- сердечный индекс $< 3,0$ л / мин / м²,

несмотря на стабильные дозы силденафила (максимальная доза 80 мг 3 раза в сутки) или тадалафила* (максимальная доза — 40 мг 1 раз в сутки), с базовой терапией или без таковой и антагонистами эндотелиновых рецепторов. В исследование планируется включить больных в возрасте от 18 до 75 лет с идиопатической, семейной, индуцированной лекарствами или токсинами и ассоциированной с врожденными пороками сердца ЛАГ.

Дизайн исследования предполагает наличие «отмывочной» от иФДЭ-5 фазы, фаз титрации риоцигуата и поддерживающей терапии. Первичной конечной точкой станет изменение дистанции 6МХ от исходного уровня, вторичными конечными точками — динамика сердечного индекса, N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, ФК по ВОЗ, качества

жизни и оценка пропорции больных с клиническим ухудшением [33]. Результатом исследования RESPITE должен стать ответ на вопрос, является ли замена иФДЭ-5 на риоцигуат безопасной, возможной и полезной [32]. Исследование должно завершиться в декабре 2017 г. [33].

Заключение

Таким образом, увеличивая содержание цГМФ в легочных сосудах разными путями, риоцигуат и силденафил имеют доказанную клиническую эффективность у пациентов с ЛАГ. Скованные одной биохимической цепью и связанные одной клинической целью, эти препараты тем не менее не могут назначаться совместно. Доказанным клиническим преимуществом риоцигуата является его эффективность при ХТЭЛГ, а потенциально выгодными особенностями механизма действия — независимость от эндогенного оксида азота при синтезе цГМФ и независимость от других (помимо ФДЭ-5) изоферментов фосфодиэстераз. Реализуются ли эти особенности механизма действия риоцигуата в клинические преимущества при лечении ЛАГ, покажет время и, возможно — уже исследование RESPITE.

Литература

1. Koshland D.E. The Molecule of the Year. *Science*. 1992; 258: 1861.
2. Mittendorf J., Weigand S., Alonso-Alija C. et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem. Med. Chem.* 2009; 4: 853–865.
3. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 330–340.

* Тадалафил по показанию «легочная гипертензия» по состоянию на 07.02.15 в РФ не зарегистрирован (по данным grls.rosminzdrav.ru).

4. Rubin L.J., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1303–1313.
5. Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Инновация в медикаментозном лечении легочной артериальной гипертензии: стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат. *Евразийский кардиологический журнал.* 2015; 4: 12–19.
6. Чернявский А.М., Иванов С.Н., Едемский А.Г. и др. Новый класс препаратов в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Кардиология.* 2015; 2: 102–106.
7. Адемпас. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002639-250914. Доступно по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=Vneseno_v_Grls\441575\IP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2
8. Ревацио. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-000197-130514. Доступно по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=Ne_trebuetsya_vneseniya\Net_ND_IZM\441423\IP&idReg=241829&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2
9. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., ред. Легочная гипертензия. М.: Практика; 2015: 55–103.
10. Ghofrani H.A., Voswinckel R., Gall H. et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol.* 2010; 6: 155–166.
11. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation.* 2011; 123: 2263–2273.
12. Schmidt H.H., Hofmann F., Stasch J.P., eds. cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Handbook of Experimental Pharmacology 191. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
13. Stasch J.P., Evgenov O.V. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators in Pulmonary Hypertension. In: Humbert et al., eds. Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013: 279–313.
14. Ignarro L.J. NO More Heart Disease: How Nitric Oxide Can Prevent – Even Reverse – Heart Disease and Strokes. New York: St. Martin's Press; 2005.
15. O'Callaghan D.S., Savale L., Montari D. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8: 526–538.
16. Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 19–26.
17. Hemnes A.R., Champion H.C. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006; 4: 293–300.
18. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2148–2157.
19. Badesch B.D., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Ther.* 2012; 30: 93–99.
20. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 809–818.
21. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V. et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1124–1131.
22. Pfizer study A1481243. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00323297. Available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00323297?term=NCT00323297&rank=1>
23. Galiè N., Rubin L.J., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 2093–2100.
24. McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 405–413.
25. Suntharalingam J., Treacy C., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008; 134: 229–236.
26. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 67–119.
27. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal.* Available at: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>
28. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31: 1064.
29. Galiè N., Muller K., Scalise A.V., Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1314–1322.
30. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 319–29.
31. Taichman D.B., Ornelas J., Chung L. et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2014; 146 (2): 449–475.
32. Hoeper M.M., Benza R., Simonneau G. et al. Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with insufficient treatment response to PDE-5 inhibitors (PDE-5i). 2110. Available on: <http://www.ers-education.org/home/browse-all-content.aspx?idParent=146839>
33. RESPITE study. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02007629. Available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007629?term=NCT02007629&rank=1>

Поступила 09.02.16

УДК 616.131-008.331.1-085.2

References

1. Koshland D.E. The Molecule of the Year. *Science.* 1992; 258: 1861.
2. Mittendorf J., Weigand S., Alonso-Alija C. et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem. Med. Chem.* 2009; 4: 853–865.
3. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 330–340.
4. Rubin L.J., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1303–1313.
5. Taran I.N., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Innovative drug treatment of pulmonary hypertension: a soluble

- guanylate cyclase stimulator riociguat. *Evrzyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2015; 4: 12–19 (in Russian).
6. Chernyavskiy A.M., Ivanov S.N., Edemskiy A.G. et al. A new class of drugs for therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Kardiologiya*. 2015; 2: 102–106 (in Russian).
 7. Adempas. Prescription Drug Leaflet. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno_v_Grls\441575\IP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2 (in Russian).
 8. Revatio. Prescription Drug Leaflet. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuetsya_vneseniya\Net_ND_IZM\441423\IP&idReg=241829&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2 (in Russian).
 9. Chazova I.E., Martynyuk T.V., eds. Pulmonary hypertension. Moscow: *Praktika*; 2015: 55–103 (in Russian).
 10. Ghofrani H.A., Voswinckel R., Gall H. et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol*. 2010; 6: 155–166.
 11. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011; 123: 2263–2273.
 12. Schmidt H.H., Hofmann F., Stasch J.P. (eds.). cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Handbook of Experimental Pharmacology 191. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
 13. Stasch J.P., Evgenov O.V. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators in Pulmonary Hypertension. In: Humbert et al., eds. Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013: 279–313.
 14. Ignarro L.J. NO More Heart Disease: How Nitric Oxide Can Prevent – Even Reverse – Heart Disease and Strokes. New York: St. Martin's Press; 2005.
 15. O'Callaghan D.S., Savale L., Montari D. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat. Rev. Cardiol*. 2011; 8: 526–538.
 16. Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *Eur. Respir. Rev*. 2012; 21 (123): 19–26.
 17. Hemnes A.R., Champion H.C. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther*. 2006; 4: 293–300.
 18. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353: 2148–2157.
 19. Badesch B.D., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Ther*. 2012; 30: 93–99.
 20. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 809–818.
 21. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V. et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 1124–1131.
 22. Pfizer study A1481243. ClinicalTrials.gov Identifier NCT00323297. Available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00323297?term=NCT00323297&rank=1>
 23. Galiè N., Rubin L.J., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 2093–2100.
 24. McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2015; 46: 405–413.
 25. Suntharalingam J., Treacy C., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008; 134: 229–236.
 26. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J*. 2016; 37: 67–119.
 27. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – web addenda: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. Available at: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>.
 28. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat. Biotechnol*. 2013; 31: 1064.
 29. Galiè N., Muller K., Scalise A.V., Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur. Respir. J*. 2015; 45: 1314–1322.
 30. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 319–29.
 31. Taichman D.B., Ornelas J., Chung L. et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014; 146 (2): 449–475.
 32. Hoeper M.M., Benza R., Simonneau G. et al. Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with insufficient treatment response to PDE-5 inhibitors (PDE-5i). 2110. Available on: <http://www.ers-education.org/home/browse-all-content.aspx?idParent=146839>
 33. RESPITE study. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02007629. Available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007629?term=NCT02007629&rank=1>

Received February 09, 2016
UDC 616.131-008.331.1-085.2

Информация об авторах

Шмальц Антон Алексеевич – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Минздрава России, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; тел.: (495) 414-79-33; e-mail: shmaltzanton@inbox.ru

Горбачевский Сергей Валерьевич – д. м. н., профессор, заведующий отделением хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» Минздрава России, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; тел.: (495) 414-78-19; e-mail: svgorby@newmail.ru

Author information

Shmaltz Anton Alekseevich, MD, Chief Scientist at Department of Surgery of Heart Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N.Bakulev Federal Academic Center of Cardiovascular Surgery, Healthcare Ministry of Russia; Associate Professor at Department of Cardiovascular Surgery, Russian State Medical Postgraduate Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-79-33; e-mail: shmaltzanton@inbox.ru

Gorbachevskiy Sergey Valerevich, MD, Professor, Head of Department of Surgery of Heart Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N.Bakulev Federal Academic Center of Cardiovascular Surgery, Healthcare Ministry of Russia; Professor at Department of Cardiovascular Surgery, Russian State Medical Postgraduate Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-78-19; e-mail: svgorby@newmail.ru

Грелиновая сигнализация при бронхиальной астме

В.Н.Минеев, Т.М.Лалаева, А.А.Лебедева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Приводятся результаты анализа современного состояния проблемы возможного патогенетического значения при бронхиальной астме (БА) гормона грелина, связанного с энергетическим метаболизмом. Грелин участвует в развитии легких на эмбриональном этапе, оказывает модулирующее влияние на воспаление и иммунную систему. Его уровень достоверно снижен у больных БА, в особенности страдающих ожирением. В фазе обострения БА уровень грелина существенно снижен по сравнению с таковым в фазе ремиссии. Также имеется тенденция к снижению уровня грелина после физических упражнений при БА. Выявлена обратная ассоциация уровня грелина с выраженностью бронхиальной гиперреактивности, а это значит, что грелин может играть существенную роль как превентивный фактор в отношении бронхиальной гиперреактивности. Грелин прямым или косвенным способом ингибирует синтез иммуноглобулина Е, участвуя в патогенезе БА как связующее звено между ожирением и аллергией, при этом грелин является противовоспалительным цитокином, т. к. ингибирует экспрессию фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов (IL)-6 и -1 β . Таким образом, роль грелиновой сигнализации в патогенезе БА на данный момент изучена не достаточно полно и представляет возможность исследователям найти новые подходы в применении данного гормона в лечении БА, в т. ч. ассоциированной с ожирением.

Ключевые слова: грелин, бронхиальная астма, возможные механизмы.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-92-97

Ghrelin signaling pathway in bronchial asthma

V.N.Mineev, T.M.Lalaeva, A.Lebedeva

State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; 6 / 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia

Summary

The aim of this article was to review a possible pathogenic role of ghrelin for bronchial asthma (BA). Ghrelin is a hormone participating in energy metabolism. Ghrelin takes part in embryonic lung growth and modulates inflammation and immunity. Ghrelin level is significantly decreased in patients with BA, especially in those with co-morbid obesity, and could decrease in BA patients after physical exercise. Ghrelin level is also significantly decreased during acute exacerbation of BA compared to stable BA. Ghrelin was shown to be inversely associated with bronchial hyperreactivity; therefore, ghrelin could play a protective role against bronchial hyperreactivity. Ghrelin inhibits synthesis of IgE directly or indirectly acting as a pathogenic link between obesity and allergy. Ghrelin inhibits expression of TNF- α , IL-6 and IL-1 β , therefore, it should be considered as anti-inflammatory cytokine. Ghrelin signaling pathway in BA was not studied completely. Further investigations could discover new approach to therapy of BA with this hormone including patients with BA and co-morbid obesity.

Key words: ghrelin, asthma, possible mechanisms.

Интерес пульмонологов, аллергологов, астмологов к проблеме сочетания бронхиальной астмы (БА) и избыточной массы тела и ожирения, в частности к адипокиновой сигнализации, определяется фактами, которые прямо указывают на вовлечение адипокинов в патогенез БА [1]. По результатам цикла исследований, касающихся выяснения роли ключевых адипокинов в патогенезе БА, получены важные данные о возможном включении в патогенез заболевания лептина, его растворимого рецептора [2], адипонектина [3], резистина [4], апелина [5, 6], транскрипционного фактора STAT3 [7], выявлено наличие адипокинов (лептина, его растворимого рецептора, резистина) в мокроте (в органе-мишени) больных БА [8, 9].

Установлена ассоциация уровней адипокинов с показателями как аллергического, так и бактериального воспаления, функциональными характеристиками внешнего дыхания, тяжестью и фазой заболевания.

Целью данного обзора является анализ современного состояния проблемы возможного патогенети-

ческого значения при БА еще одного гормона — грелина, связанного с энергетическим метаболизмом. Интерес к грелину обусловлен прежде всего теми важными фактами, которые свидетельствуют о тесной связи грелина с легкими, хотя этот гормон, как известно, в основном синтезируется и секретируется в кровь эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта (в основном Р / D₁-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка).

Первый важный факт — это участие грелина в развитии легких на эмбриональном этапе [10]. Грелин синтезируется т. н. легочными нейроэндокринными клетками (*pulmonary neuroendocrine cells*), которые осуществляют регуляцию созревания легких аутокринным / паракринным путем.

Лептин играет важную роль в нормальном развитии легких, выступая как медиатор дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов легочного сурфактанта [11]. Учитывая выдвинутую профессором С.С.Жихаревым еще в 1980-е годы гипотезу о дедифференцировке

(недодифференцировке) клеток-мишеней, лежащей в основе атопических реакций при БА, эти факты представляются весьма важными [12].

Также важно, что грелин реализует свои эффекты, связываясь со специфичными рецепторами GHS-R, относящимися к суперсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белками, роль которых в патогенезе БА хорошо известна [13]. Привлекает внимание и модулирующее влияние грелина на воспаление и иммунную систему [14]. Следует учитывать также, что экспрессия грелина и его рецептора (*growth hormone secretagogue receptor* — GHS-R) показана как в легких плода, так и в легких детей и взрослых [15].

Имеется несколько толкований названия гормона на *ghrelin*, одно из которых расшифровывается следующим образом: G — *growth*, H — *hormone*, Rel — *releasing*, In — *induce*, т. е. «вызывающий выход гормона роста»; другое, более распространенное — от староангл. *ghre* — расти.

К настоящему времени имеется лишь несколько исследований, в которых оценен уровень грелина в плазме крови при БА. Так, в работе [16] показано, что у детей, больных БА, уровень грелина был снижен по сравнению с контрольной группой здоровых детей. При этом снижение было наиболее выражено у больных детей с ожирением по сравнению с больными детьми без такового. Обращает внимание, что больные дети не получали никакой противовоспалительной терапии и были обследованы в фазе ремиссии заболевания.

Представляет определенный интерес работа [17], в которой изучались корреляционные зависимости уровней грелина и иммуноглобулина (Ig) E у больных БА детей в фазе ремиссии заболевания. Выявлено, что уровни IgE обратно коррелировали с уровнем грелина в плазме крови у больных детей с ожирением, что указывает на то, что грелин прямым или косвенным способом ингибирует синтез IgE, участвуя в патогенезе БА как связующее звено между ожирением и аллергией. При этом в качестве еще одного связующего звена рассматривается лептин, уровень которого прямо коррелирует с уровнем IgE [17].

Следует отметить, что в некоторых исследованиях не удалось выявить различий в уровне грелина в плазме крови между группами больных БА детей и контрольной группой здоровых детей [18]. При этом различий в уровнях лептина и кальпротектина не выявлено.

Хотя отсутствие указанных различий связывается с небольшим числом ($n = 23$) обследованных детей с БА, думается, что причина также и в том, что диагноз БА был выставлен лишь с помощью опросника [18].

К настоящему времени в доступной литературе можно найти лишь 5 исследований, посвященных изучению грелина при БА у взрослых больных. Так, в работе [19] у больных БА женщин определено содержание грелина в сыворотке крови в фазе ремиссии и в фазе обострения заболевания. Выявлено, что в фазе обострения БА уровень грелина был существенно снижен по сравнению с таковым в фазе ре-

миссии. При этом уровень гормона в фазе ремиссии заболевания был ниже, чем в контрольной группе практически здоровых лиц [19]. Сделан вывод о том, что грелин может иметь существенное значение в патогенезе БА вне зависимости от наличия ожирения.

В исследовании [20] оценивалось изменение уровня грелина в сыворотке крови у взрослых мужчин, страдающих БА легкого и умеренно тяжелого течения в фазе ремиссии, в ответ на физические нагрузки. Показано, что при проведении 15-минутного стандартизированного теста с использованием велоэргометра не выявлено существенных изменений в уровне грелина до ($65,3 \pm 9,9$ пг / мл) и после теста ($n = 14$; $62,8 \pm 3,2$ пг / мл; $p = 0,428$). К сожалению, сравнительных данных об уровне гормона в группе практически здоровых лиц не приводится, однако с учетом известного диапазона нормальных значений уровня грелина в сыворотке крови $70,7 \pm 4,06$ пг / мл можно сделать вывод о некотором снижении уровня этого гормона при БА. Хотя подобный вывод носит спекулятивный характер, интересна сама по себе тенденция к снижению уровня грелина после физических упражнений при БА, выявленная в данной работе, с точки зрения патогенеза хорошо известного варианта БА, связанного с физической нагрузкой. Несомненно, что исследования уровня грелина после физической нагрузки у больных БА может представлять интерес как еще один подход к выяснению механизмов развития данного и других вариантов БА.

В недавней работе [21] при обследовании больных БА взрослых мужчин с легким и среднетяжелым течением заболевания выявлена корреляционная зависимость между уровнем грелина в плазме крови и IgE, что соответствует аналогичным данным, полученным у детей [17].

При обследовании молодых мужчин (студентов), у которых диагноз БА был выставлен на основе опросника, выявлено снижение уровня грелина [22], при этом заболевание было в фазе ремиссии, больные не получали никакого лечения.

Особый интерес представляет исследование [23], в котором изучался уровень грелина в сыворотке крови и его связь с выраженностью бронхиальной гиперреактивности в 3 группах больных БА, разделенных на основе провокационного теста с метахолином (PC₂₀): с выраженной (PC₂₀ < 2 мг / мл), умеренной ($2 \leq PC_{20} < 8$ мг / мл) и нормальной (PC₂₀ ≥ 8 мг / мл) реакцией. Между этими группами выявлены существенные различия по уровню грелина ($p = 0,036$). Сывороточный уровень грелина был наиболее низким в 1-й группе и наиболее высоким — у больных 3-й группы. Сделан вывод [23] об обратной ассоциации уровня грелина с выраженностью бронхиальной гиперреактивности, а также о том, что грелин может играть существенную роль как превентивный фактор в отношении бронхиальной гиперреактивности.

Необходимо упомянуть, что вполне ожидаемым было повышение уровня грелина, выявленное при

хронической болезни легких (ХОБЛ), сопровождающейся снижением массы тела [24]. Выявлена прямая корреляционная зависимость плазменного уровня грелина и уровнями таких катаболических факторов, как фактор некроза опухоли (TNF)- α и норадреналин [24].

В работе [24] подобное повышение уровня грелина при ХОБЛ является компенсаторным механизмом, включающим активацию анаболических процессов. Стоит также отметить, что уровень грелина в плазме существенно не отличался в группах больных ХОБЛ, получавших или не получавших глюкокортикостероидную терапию.

Что касается участия грелина в иммунологических реакциях, то к настоящему времени накопились сведения, свидетельствующие о его разностороннем иммуномодулирующем влиянии, механизмы которого предстоит изучить при БА. Так, грелин, как и лептин, антагонистически взаимодействуют друг с другом в отношении продуцирования моноцитами и Т-лимфоцитами таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , интерлейкины (IL)-6 и -1 β [25]. При этом грелин ингибирует экспрессию этих провоспалительных цитокинов.

В работе [25] получены весьма важные данные, касающиеся грелина и его представительства в мононуклеарных клетках. Во-первых, как на моноцитах, так и на Т-лимфоцитах выявлены рецепторы к грелину — GHS-R. Во-вторых, что является чрезвычайно интересным, вопреки известному положению, что грелин синтезируется исключительно в желудке и затем поступает в системный кровоток, показано, что грелин также, в частности, синтезируется Т-лимфоцитами [25]. Авторы [25], обнаружив рецепторы к грелину на Т-лимфоцитах и возможность ими синтеза грелина, усматривают в этом, в частности, механизм аутокринной и паракринной модуляции активности Т-лимфоцитов и моноцитов в локальном микроокружении, в частности, на продукцию цитокинов воспаления IL-1 β , IL-6 и TNF- α .

Экспрессия грелина, его рецептора GHS-R выявлена также и на таких иммунокомпетентных клет-

ках, как В-лимфоциты и нейтрофилы [26], что, несомненно, указывает на широкое участие грелина в модуляции иммунного ответа.

В исследовании [27] показано, что грелин (его ацилированная форма) повышает активность транскрипционного фактора NF κ B в В-лимфоцитах человека на 50 %, что, как известно, способствует экспрессии рецепторов, индуцирующих апоптоз [28].

Чрезвычайно важное место занимает участие грелина в апоптотическом процессе. При БА апоптоз клеток-мишеней играет существенную роль в патогенезе различных вариантов БА [29, 30]. Что касается грелина, то в литературе имеются данные об апоптотическом влиянии этого гормона на клетки разных типов. Так, представляет большой интерес работа [31], в которой исследована регуляция грелином и лептином апоптоза лимфоцитов человека при беременности.

Установлено [31], что грелин в концентрации, характерной для I–II триместра беременности, увеличивает процент лимфоцитов, находящихся в поздней стадии апоптоза (AnV⁺ / PI⁺). Подобное влияние грелина на апоптоз характерно только для беременности. При этом интересно, что при беременности грелин и лептин проявляют реципрокные регуляторные эффекты на апоптоз лимфоцитов [31].

В ряде исследований показан антиапоптотический эффект грелина в отношении самых различных типов клеток [32]: кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток [33], клеток поджелудочной железы, остеобластов [34]. В частности, грелин оказывает нейропротективный эффект в эксперименте на животных при моделировании повреждения ишемия / реперфузия коры головного мозга крыс. При введении в этой ситуации грелина в системный кровоток значительно снижается выраженность нейронального апоптоза [35]. При этом следует упомянуть работу [36], касающуюся исследования антиапоптотического влияния грелина, молекулярных механизмов этого влияния (в частности, баланса белков семейства Bcl-2 и активности каспазы-3) на альвеолярные макрофаги крыс при моделировании острого респираторного дистресс-синдрома, индуцированного сепсисом.

Биологические эффекты грелина рассмотрены с позиций эндокринолога в обзоре [37], в котором анализируются особенности секреции грелина при ожирении, аденомах гипофиза, гипоталамо-гипофизарной недостаточности и других состояниях. Отмечается, что грелин способствует активации эндотелиальной изоформы синтазы оксида азота. Кроме этого, известно, что грелин вызывает гипергликемию и относится к диабетогенным гормонам [37].

Уместно в этом отношении вспомнить ранее высказанное представление об аллергическом варианте БА как «антидиабете» с учетом альтернативности множества мембранорецепторных характеристик БА и сахарного диабета [13]. Основные возможные пути участия грелинергической сигнальной системы в патогенезе БА представлены на рисунке.



Рисунок. Основные возможные пути участия грелинергической сигнальной системы в патогенезе БА
Figure. Main possible ghrelin signaling system pathways in pathogenesis of bronchial asthma

Заключение

Роль грелиновой сигнализации в патогенезе БА практически не изучена и ее предстоит изучить с точки зрения особенностей сигнальных каскадов как на системном (уровни гормона ацилированной и неацилированной форм), органном (регуляция гиперреактивности бронхов) и клеточном и субклеточном (сопряжение грелина с рецепторами, элементы сигнальной трансдукции внутрь клетки, транскрипционные факторы, полиморфизмы генов, кодирующих различные молекулярные звенья системы трансдукции грелинового сигнала и т. п.) уровнях.

При планировании исследований целесообразно учитывать также взаимодействие целой микросети других гормонов, цитокинов, связанных с регуляцией энергетического метаболизма и обладающих иммуномодулирующими свойствами (лептин, адипонектин, апелин, резистин, TNF- α и т. п.). Эта задача так же сложна, как и первая.

И наконец, многообразие известных метаболических функций грелина будет требовать крайней осторожности в разработке лечебных подходов (что по понятным причинам является конечной целью изучения данной проблемы), направленных на блокаду или стимуляцию действия этого пока малоизученного при БА гормона.

Конфликт интересов отсутствует.
There is no conflict of interest.

Литература

- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Трофимов В.И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы. *Клиническая медицина*. 2012; 4: 4–10.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С. Особенности лептиновой сигнализации при бронхиальной астме. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Сер. 11. 2013; 1: 34–44.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Адипонектин в мокроте при бронхиальной астме. В кн.: Сборник научных трудов международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине». Волгоград; 2014: 106–111.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Клинико-патогенетическое значение резистина при бронхиальной астме с ожирением. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова*. 2013; 20 (1): 31–35.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Возможная роль апелинергической сигнализации в развитии патологии бронхолегочной системы. *Пульмонология*. 2013; 2: 101–104.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Апелин-12 плазмы крови при бронхиальной астме. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (5): 631–636.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Экспрессия транскрипционного фактора pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови и его модуляция лептином при бронхиальной астме. *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (6): 551–558.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Мокрота как источник адипокинов при бронхиальной астме. *Ученые записки СПбГМУ*. 2014; 21 (3): 34–40.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Лептин в мокроте у больных бронхиальной астмой. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Сер. 11. 2014; 3: 50–55.
- Santos M., Bastos P., Gonzaga S. et al. Ghrelin expression in human and rat fetal lungs and the effect of ghrelin administration in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Res*. 2006; 59 (4): 531–537.
- Torday J.S., Sun H., Wang L. et al. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2002; 282: L405–L410.
- Жихарев С.С., Минеев В.Н., Яблонская В.Н. и др. Атопическая бронхиальная астма как патология мембрано-рецепторного комплекса. *Вестник АМН СССР*. 1989; 2: 9–14.
- Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2005; 3: 68–85.
- Baatar D., Patel K., Taub D.D. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol. Cell Endocrinol*. 2011; 340 (1): 44–58.
- Volante M., Fulcheri E., Allma E. et al. Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *J. Histochem. Cytochem*. 2002; 50: 1013–1021.
- Yuksel H., Sogut A., Yilmaz O. et al. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2012; 4 (2): 98–103.
- Matsuda K., Nishi Y., Okamatsu Y. et al. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 117: 705–706.
- Cobanoglu N., Galip N., Dalkan C. et al. Leptin, ghrelin and calprotectin: inflammatory markers in childhood asthma? *Multidiscip. Respir. Med*. 2013; 8 (1): 62.
- Tsaroucha A., Daniil Z., Malli F. et al. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods. *J. Asthma*. 2013; 50 (2): 188–197.
- Javad A., Mohamadhosein G., Behnam M., Zohreh M. Serum ghrelin in response to acute exercise in adult men with mild to moderate asthma. *Int. J. Biosci*. 2014; 4 (4): 139–143.
- Khoran H., Najafi G. Relationship between plasma ghrelin and immunoglobulin E as allergic predictor in asthma patients. *Eur. J. Exp. Bio*. 2014; 4 (3): 500–504.
- Matsumoto Y., Toyomasu K., Uchimura N., Ishitake T. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with episodes of asthma than high-molecular-weight adiponectin. *Endocr. J*. 2013; 60 (1): 119–125.
- Lee J.H., Lee B.H., Kim S.-H. Serum ghrelin level is associated with severity of bronchial hyperresponsiveness. *Korean. J. Asthma Allergy Clin. Immunol*. 2009; 29 (1): 46–52.
- Itoh T., Nagaya N., Yoshikawa M. et al. Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004; 170: 879–882.
- Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells. *J. Clin. Invest*. 2004; 114: 57–66.
- Hattori N., Saito T., Yagyu T. et al. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human

- T-cells, B-cells, and neutrophils. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4284–4291.
27. Sung E.Z., Da Silva N.F., Goodyear S.J. et al. Ghrelin promotes nuclear factor kappa-B activation in a human B-lymphocyte cell line. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38 (8): 4833–4838.
 28. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
 29. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Трофимов В.И., Рыбакова М.Г. Апоптоз клеток-мишеней при бронхиальной астме. СПб: Издательство «ВВМ»; 2014.
 30. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нестерович И.И. и др. Нарушения апоптоза лимфоцитов периферической крови при различных вариантах бронхиальной астмы. *Терапевтический архив.* 2008; 3: 43–59.
 31. Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Регуляция лептином и грелином экспрессии мембранных молекул и апоптоза лимфоцитов человека при беременности. *Проблемы эндокринологии.* 2010; 3: 26–30.
 32. Taub D.D., Murphy W.J., Longo D.L. Rejuvenation of the aging thymus: growth hormone- and ghrelin-mediated signaling pathways. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10 (4): 408–424.
 33. Li W.G., Gavrilu D., Liu X. et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B activation in human endothelial cells. *Circulation.* 2004; 109 (18): 2221–2226.
 34. Liang Q.H., Liu Y., Wu S.S. et al. Ghrelin inhibits the apoptosis of MC3T3-E1 cells through ERK and AKT signaling pathway. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013; 272 (3): 591–597.
 35. Xu G., Li Y., An W., Zhang W. Ghrelin and cell differentiation. *Acta. Biochim. Biophys. Sin.* 2008; 40 (10): 841–847.
 36. Li B., Zeng M., He W. et al. Ghrelin protects alveolar macrophages against lipopolysaccharide-induced apoptosis through growth hormone secretagogue receptor 1a-dependent c-Jun N-terminal kinase and Wnt/ β -catenin signaling and suppresses lung inflammation. *Endocrinology.* 2015; 1 (1): 203–217.
 37. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Грелин и его роль в норме и патологии. *Терапевтический архив.* 2013; 4: 98–101.
 - clears and its leptin-induced modulation in bronchial asthma. *Medicinska immunologija.* 2014; 16 (6): 551–558 (in Russian).
 8. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. Sputum as a source of adipokines in bronchial asthma. *Scientific notes of PSPbGMU.* 2014; 21 (3): 34–40 (in Russian).
 9. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. Leptin in sputum of patients with bronchial asthma. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* Ser. 11. 2014; 3: 50–55 (in Russian).
 10. Santos M., Bastos P., Gonzaga S. et al. Ghrelin expression in human and rat fetal lungs and the effect of ghrelin administration in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Res.* 2006; 59 (4): 531–537.
 11. Torday J.S., Sun H., Wang L. et al. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 282: L405–L410.
 12. Zhiharev S.S., Mineev V.N., Jablonskaja V.N. et al. Atopic bronchial asthma as pathology of membranes and receptors. *Vestnik AMN SSSR.* 1989; 2: 9–14 (in Russian).
 13. Mineev V.N. Conception of bronchial asthma as pathology of membranes and receptors. *Immunopatologija, allergologija, infekciologija.* 2005; 3: 68–85 (in Russian).
 14. Baatar D., Patel K., Taub D.D. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol. Cell Endocrinol.* 2011; 340 (1): 44–58.
 15. Volante M., Fulcheri E., Allma E. et al. Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *J. Histochem. Cytochem.* 2002; 50: 1013–1021.
 16. Yuksel H., Sogut A., Yilmaz O. et al. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012; 4 (2): 98–103.
 17. Matsuda K., Nishi Y., Okamatsu Y. et al. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 705–706.
 18. Cobanoglu N., Galip N., Dalkan C. et al. Leptin, ghrelin and calprotectin: inflammatory markers in childhood asthma? *Multidiscip. Respir. Med.* 2013; 8 (1): 62.
 19. Tsaroucha A., Daniil Z., Malli F. et al. Leptin, adiponectin, and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods. *J. Asthma.* 2013; 50 (2): 188–197.
 20. Javad A., Mohamadhosein G., Behnam M., Zohreh M. Serum ghrelin in response to acute exercise in adult men with mild to moderate asthma. *Int. J. Biosci.* 2014; 4 (4): 139–143.
 21. Khoran H., Najafi G. Relationship between plasma ghrelin and immunoglobulin E as allergic predictor in asthma patients. *Eur. J. Exp. Bio.* 2014; 4 (3): 500–504.
 22. Matsumoto Y., Toyomasu K., Uchimura N., Ishitake T. Low-molecular-weight adiponectin is more closely associated with episodes of asthma than high-molecular-weight adiponectin. *Endocr. J.* 2013; 60 (1): 119–125.
 23. Lee J.H., Lee B.H., Kim S.-H. Serum ghrelin level is associated with severity of bronchial hyperresponsiveness. *Korean. J. Asthma Allergy Clin. Immunol.* 2009; 29 (1): 46–52.
 24. Itoh T., Nagaya N., Yoshikawa M. et al. Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 879–882.
 25. Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 57–66.

Поступила 16.02.15

УДК 616.248-07:616-008.83-092

References

1. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Trofimov V.I. Bronchial asthma and obesity: common mechanisms. *Klinicheskaja medicina.* 2012; 4: 4–10 (in Russian).
2. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S. Leptin signaling pathways in bronchial asthma. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* Ser. 11. 2013; 1: 34–44 (in Russian).
3. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. Adiponektin in sputum of patients with bronchial asthma. In: Collected scientific papers of the International Scientific and practical Conference “Actual problems of medicine”. Volgograd; 2014: 106–111 (in Russian).
4. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. Clinical and pathogenic importance of resistin in patients with bronchial asthma and obesity. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P.Pavlova.* 2013; 20 (1): 31–35.
5. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Kuz'mina A.A. A possible role of apelinergic system for pathogenesis of respiratory diseases. *Pul'monologija.* 2013; 2: 101–104 (in Russian).
6. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Kuz'mina A.A. Blood apelin-12 in bronchial asthma. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2014; 95 (5): 631–636 (in Russian).
7. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. rSTAT3 transcriptional factor expression in blood mononu-

26. Hattori N., Saito T., Yagyu T. et al. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4284–4291.
27. Sung E.Z., Da Silva N.F., Goodyear S.J. et al. Ghrelin promotes nuclear factor kappa-B activation in a human B-lymphocyte cell line. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38 (8): 4833–4838.
28. Haitov R.M. Immunology. A study book. Moscow: GJeOTAR-Media; 2013 (in Russian).
29. Mineev V.N., Nesterovich I.I., Trofimov V.I., Rybakova M.G. Apoptosis of target cells in bronchial asthma. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo «VVM»; 2014 (in Russian).
30. Mineev V.N., Trofimov V.I., Nesterovich I.I. et al. Blood lymphocyte apoptosis disorders in different phenotypes of bronchial asthma. *Terapevticheskij arhiv.* 2008; 3: 43–59 (in Russian).
31. Orlova E.G., Shirshov S.V. Regulation of membrane molecule expression and lymphocyte apoptosis by leptin and ghrelin in pregnancy. *Problemy jendokrinologii.* 2010; 3: 26–30 (in Russian).
32. Taub D.D., Murphy W.J., Longo D.L. Rejuvenation of the aging thymus: growth hormone- and ghrelin-mediated signaling pathways. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10 (4): 408–424.
33. Li W.G., Gavrila D., Liu X. et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B activation in human endothelial cells. *Circulation.* 2004; 109 (18): 2221–2226.
34. Liang Q.H., Liu Y., Wu S.S. et al. Ghrelin inhibits the apoptosis of MC3T3-E1 cells through ERK and AKT signaling pathway. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013; 272 (3): 591–597.
35. Xu G., Li Y., An W., Zhang W. Ghrelin and cell differentiation Acta. *Biochim. Biophys. Sin.* 2008; 40 (10): 841–847.
36. Li B., Zeng M., He W. et al. Ghrelin protects alveolar macrophages against lipopolysaccharide-induced apoptosis through growth hormone secretagogue receptor 1a-dependent c-Jun N-terminal kinase and Wnt/ β -catenin signaling and suppresses lung inflammation. *Endocrinology.* 2015; 1 (1): 203–217.
37. Tereshchenko I.V., Kajushev P.E. Ghrelin and its role in health and disease. *Terapevticheskij arhiv.* 2013; 4: 98–101 (in Russian).

Received February 16, 2015

UDC 616.248-07:616-008.83-092

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Лалаева Татьяна Михайловна – к. м. н., очный докторант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 234-24-75; e-mail: t.lalaeva@yandex.ru

Лебедева Александра Александровна – студентка VI курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (921) 338-23-08; e-mail: aftotrof@gmail.com

Author information

Mineev Valerij Nikolaevich, MD, Professor at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Lalaeva Tat'jana Mihajlovna, PhD, Doctoral candidate at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-24-75; e-mail: t.lalaeva@yandex.ru

Lebedeva Aleksandra Aleksandrovna, the 6th year student of Medical Faculty, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 338-23-08; e-mail: aftotrof@gmail.com

Вакцинация против вирусного гриппа беременных: неизученные вопросы

Д.В.Пахомов¹, М.П.Костин¹, Е.А.Хромова¹, С.С.Семенова²

1 – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5А;

2 – ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»: 143900, Московская обл., Балашиха, шоссе Энтузиастов, 12

Резюме

Несмотря на многолетний опыт вакцинопрофилактики, некоторые аспекты общеизвестной проблемы заболеваемости вирусным гриппом еще требуют совершенствования. Одной из наиболее важных групп риска, нуждающихся в профилактике этого заболевания, являются беременные. Однако несмотря на доказанную безопасность инактивированных вакцин против вирусного гриппа, уровень охвата вакцинацией беременных остается крайне низким. При использовании имеющихся в литературе данных об особенностях иммунной системы беременных предлагается изучить особенности формирования клеточного иммунного ответа при вакцинации. В обзоре приведены данные, характеризующие безопасность и эффективность вакцинопрофилактики вирусного гриппа у беременных, что позволит повысить эффективность вакцинации беременных, а также выработать индивидуальный подход к применению существующих на рынке вакцинных препаратов.

Ключевые слова: вирусный грипп, вакцинация, беременность, иммуноадаптивные вакцины.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-98-103

Influenza vaccination in pregnancy: unresolved issues

D.V.Pakhomov¹, M.P.Kostinov¹, E.A.Khromova¹, S.S.Semenova²

1 – “I.I.Mechnikov Federal Research Vaccine and Serum Institute”, Russian Science Academy; 5A, Malyy Kazennyy per., Moscow, 105064, Russia;

2 – Moscow State Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov roadway, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia

Summary

Despite well-known influenza challenge problem and long-lasting experience of influenza vaccination, several aspects of this medical problem require being resolved. Pregnant women are one of the most important risk groups needed in influenza prevention. Inactivated influenza vaccines are proved to be safe, but vaccination coverage of pregnant women has still been low. Based on the immune system particularities in pregnancy, we discussed cell immune response to vaccination. Data on safety and efficacy of influenza vaccination in pregnancy has also been reviewed. This strategy could increase vaccination efficacy in pregnant women and help to develop an individualized approach for use of commercially available vaccines.

Key words: influenza, vaccination, pregnancy, immunoadjuvant vaccines.

Вирусный грипп, который характеризуется распространенностью по всему миру, ограниченными возможностями по его лечению и большим количеством осложнений, остается актуальной проблемой здравоохранения на протяжении последних десятилетий.

По официальным данным Роспотребнадзора, в Москве в 2013 г. зарегистрировано 2 717 172 случая заболевания острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), или 23 470,39 на 100 000 населения, в т. ч. вирусным гриппом – 5 695 случаев (49,19 на 100 000). По сравнению с предыдущим годом, показатель заболеваемости вирусным гриппом увеличился в 1,7 раза. На долю детского населения пришлось 42,1 % случаев. В стационары Москвы госпитализированы 34 814 человека, из них 87,7 % – дети [1]. С начала эпидемического сезона 2014–2015 гг. по середину января 2015 г. в Москве зарегистрированы 1 329 975 больных ОРВИ и гриппом, что оказалось на 4 % выше показателя аналогичного периода предыдущего эпидемического сезона [2].

Одним из наиболее эффективных способов профилактики вирусного гриппа является вакцинация. В настоящее время создано большое количество раз-

нообразных противогриппозных вакцин, как живых, так и инактивированных. В силу своей высокой эффективности и малой реактогенности наибольшее применение получили инактивированные противогриппозные вакцины, содержащие фрагменты вируса гриппа, а также лизосомы и иммуномодуляторы. Данные препараты имеют минимальное количество противопоказаний (в основном это аллергические реакции на отдельные их компоненты). Их применение возможно не только у детей с 6-месячного возраста, но и у беременных женщин. Согласно классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA*) безопасности применения лекарственных средств у беременных, вакцины *Fluarix* и *Agriflu* относятся к категории В, остальные – к категории С, при этом полученные доказательные сведения об отсутствии негативного влияния некоторых вакцин против гриппа на эмбрион и плод у животных не подкрепляются аналогичными наблюдениями у человека, что в прикладном аспекте вряд ли когда-либо будет в полном объеме выполнено по этическим соображениям [3]. В настоящее время получены многочисленные данные,

подтверждающие безопасность вакцинации против вирусного гриппа для беременной и плода. Профилактика вирусного гриппа противогриппозными вакцинами значительно выгоднее применения противовирусных препаратов, производственные мощности фармацевтических компаний позволяют своевременно обеспечивать ими все население страны.

Благополучная эпидемиологическая ситуация по ОРВИ в Москве является следствием своевременной активной предсезонной иммунизации населения против гриппа. В предэпидемический сезон 2013 г. в Москве были привиты 3 642 804 человека, из них 2 686 743 взрослых и 956 061 ребенок. Охват вакцинацией превысил показатель предыдущего эпидемического сезона на 3,6 %, а среднероссийский показатель — на 1,2 % [1].

Однако пандемия вирусного гриппа 2009 г. заставила вновь обратить внимание на эту, казалось бы, хорошо изученную проблему. Осознана необходимость раннего планирования и осуществления мероприятий вакцинопрофилактики, т. к. раннее начало пандемии (в осенние месяцы) выявило невозможность одномоментной вакцинации всего населения страны. Несмотря на кажущееся благополучие с охватом вакцинацией, существуют группы населения, слабо охваченные вакцинацией, но при этом имеющие значительно более высокий риск осложнений: это дети, беременные женщины и лица, страдающие различными хроническими заболеваниями. Следовательно возможности дальнейшего повышения эффективности вакцинопрофилактики связаны именно с повышением уровня охвата вакцинацией основных групп риска ≥ 50 % внутри каждой из этих групп.

В результате исследований установлено, что риск заболевания вирусным гриппом беременных превышает таковой для небеременных примерно в 2 раза [4]. Необходимость госпитализаций больных гриппом беременных в стационар составляет от 4,3 до 13 %, 60 % этих женщин требовались интенсивные мероприятия [3, 5, 6]. В последние годы в Москве наблюдался рост госпитализации заболевших гриппом беременных с 2,31 до 8,99 % [7]. Риск осложнений вирусного гриппа как для плода, так и для беременных также повышен: мертворождение отмечено в 7 %, младенческая смертность — в 5 %, преждевременные роды — в 37 %, рождение детей, нуждающихся в интенсивной терапии — в 57 % случаев [8]. Одним из основных механизмов патогенеза нарушений являлись изменения реологических свойств крови, что проявлялось в виде геморрагического синдрома у 53,3 % беременных [9, 10]. Также течение вирусного гриппа в III триместре беременности в 15–67 % случаев являлось показанием для родоразрешения путем кесарева сечения [11]. Летальность составила 0–7,53 % (0,22–0,3 % — в России, 7,53 % — на Украине) [9]. Отмечен также высокий риск заболевания вирусным гриппом и развития осложнений у детей первых 6 мес. жизни — единственной категории, которой противопоказана вакцинация против гриппа. Так, летальность среди младен-

цев, родившихся у заболевших гриппом женщин, составляет 39 : 1 000 vs 7 : 1 000 у здоровых, в основном за счет мертворождений (27 : 1 000 vs 6 : 1 000) [12]. Летальность детей первого года жизни непосредственно от вирусного гриппа составляет 14 случаев на 1 000 000 детского населения [12].

Вакцинация против вирусного гриппа отлично зарекомендовала себя в качестве метода профилактики вирусного гриппа у беременных и детей первых 6 мес. жизни. При этом накоплен значительный опыт вакцинации беременных, в т. ч. в России [11]. Вакцинация беременных включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации (Приказ Минздрава России от 21.03.14 №125н), рекомендована Американской ассоциацией акушеров-гинекологов, включена в Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций».

Основной задачей, которая решается у беременных женщин при помощи противогриппозной вакцинации, является создание специфической невосприимчивости к вирусному гриппу. Это выражается в появлении у беременной специфических антител классов иммуноглобулинов (Ig) A, -M, -G и клеток иммунной памяти, сохраняющихся в течение нескольких лет. Одним из основных физиологических механизмов защиты новорожденного является активный транспорт антител класса IgG, происходящий как трансплацентарно, так и с материнским молоком.

В исследованиях А.П. Черданцева [13] показано, что у всех используемых для профилактики вирусного гриппа во время беременности вакцин отмечается иммунологическая эффективность, что обеспечивает долговременную специфическую защиту женщин. Требования Руководства CPMR (*Committee for Medicinal Products for Human Use* — Комитет по лекарственным средствам для человека) к гриппозным вакцинам в полном объеме (по 3 критериям) для всех вакцинных штаммов вируса гриппа соблюдены только у препаратов семейства Гриппол Плюс. При использовании вакцины Агриппал S1 на более ранних сроках беременности формируется недостаточная защита против вируса A / H3N2, что проявляется невысокими показателями уровня серопротекции (< 70 %) и сероконверсии (< 40 %). Вакцинация этим же препаратом женщин в III триместре беременности сопровождается выраженным формированием специфической защиты против всех представленных в ней штаммов вируса гриппа [13].

Материнские антитела, определяемые у большинства новорожденных, элиминировались к возрасту 6 мес., обеспечивая защиту от вирусного гриппа на протяжении этого времени.

В то же время в проведенных ранее исследованиях отсутствует описание всех иммунных механизмов, влияющих на формирование специфического иммунного ответа к вирусу гриппа у беременных. В регистрационных клинических и постмаркетинговых исследованиях такой задачи также не ставилось, однако известно о различном эффекте вакцин про-

тив гриппа на различных сроках беременности [12]. При пандемии вирусного гриппа стал активно изучаться клеточный иммунный ответ на вирусы гриппа, который обеспечивают клоны «обученных» Т-лимфоцитов. CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки также играют важную роль в иммунитете к вирусному гриппу, однако в отличие к штамм-специфичного гуморального иммунитета, являются перекрестно-реагирующим, распознают больше внешних и внутренних белков вируса [14]. Важная особенность клеточного иммунитета — его участие в защите от дрейфовых вариантов вируса: CD4⁺ Т-лимфоциты помогают образованию антител и индуцируют появление CD8⁺ Т-лимфоцитов, а цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты освобождают организм от вируса и попутно избавляют от инфекции [14–17]. Способность распознавать представляемые Т-клеточные эпитопы зависит от человеческого лейкоцитарного антигена — главного комплекса гистосовместимости (HLA) фенотипа индивидуума. CD4⁺ Т-клетки помогают ответу антителами и CD8⁺-клеткам, тогда как CD8⁺-цитотоксические Т-лимфоциты, мигрирующие из лимфатических узлов в легкие, связаны с уничтожением вируса и освобождением от инфекции [18]. Такие факторы, как возраст, наличие или отсутствие беременности, тип вакцины и исходный иммунный статус, влияют на количество и фенотипические изменения Т-клеток после вакцинации. Поэтому для более глубокого понимания механизмов формирования специфического иммунитета против вирусного гриппа необходимо расширить наши представления о действии вакцин, в частности, исследовать клеточный иммунный ответ.

Состояние беременности, являясь физиологическим для женщины, обладает и своими особенностями, которые могут повлиять на иммунный ответ. В частности, у беременных женщин превалирует гуморальный иммунный ответ, связанный с повышенным уровнем цитокинов клеток типа Th2. Иммуносупрессивным действием обладает ряд гормонов и цитокинов, продуцируемых плацентой и плодом, в частности, трансформирующий фактор роста- β , интерлейкин-1, α -фетопротеин, уромодулин, белковый фактор трофобласта, эстрогены, адренокортикотропный гормон, кортизол, прогестерон [19]. Предложена следующая гипотеза регуляции иммунной системы матери при беременности: клеточные и / или растворимые продукты плаценты обладают разнонаправленным модулирующим действием на врожденное и приобретенное звенья иммунной системы матери, что приводит к подавлению специфического иммунного ответа и усилению неспецифического. В крови матери увеличивается количество моноцитов и гранулоцитов, при этом моноциты способны выделять больше провоспалительных цитокинов, чем у небеременных [20]. При использовании вакцин против вирусного гриппа, не содержащих иммуноадьювантов, клеточный иммунитет практически не формируется [18, 21].

Еще одним поводом для подробного исследования клеточного иммунного ответа у беременных

женщин является применение у них нового класса противогриппозных вакцин — иммуноадьювантных и виросомальных. Из литературных данных известно, что разработанная фирмой ГлаксоСмитКляйн (Великобритания) вакцина, содержащая иммуноадьювант MF59, способна индуцировать клеточный иммунный ответ [22]. Также клеточный иммунитет индуцируется и при использовании виросомальных вакцин [23]. В Российской Федерации зарегистрирована вакцина против вирусного гриппа, имеющая в своем составе иммуноадьювант азоксимера бромид (полиоксидоний). Благодаря уникальным свойствам иммуномодулятора, детоксиканта и антиоксиданта препарат нашел широкое применение в различных областях клинической практики [24]. По результатам исследования показано, что полиоксидоний служит истинным иммуномодулятором и нормализует как гипо-, так и гиперфункции иммунной системы [25, 26]. Полиоксидоний в широком диапазоне концентраций активизирует макрофагальное звено, гуморальный иммунный ответ, обладает антиинфекционной и противоопухолевой активностью, повышает резистентность клеточных мембран к цитотоксическому действию. Установлено стимулирующее действие вакцин, содержащих полиоксидоний, на антителообразование и функциональную активность фагоцитирующих клеток. Полиоксидоний — умеренный активатор дендритных клеток и макрофагов. Проведенные *in vitro* исследования позволяют утверждать, что он повышает способность дендритных клеток активировать гемагглютинин-специфичные Т-хелперы, что может быть связано с усилением костимуляторной активности и / или захватом антигена дендритными клетками. Полиоксидоний способен активировать образование ряда цитокинов лейкоцитами периферической крови [24, 25], причем такая активация происходит при исходно низких или средних уровнях цитокинов. В экспериментах *in vitro* показано, что полиоксидоний обладает модулирующим действием на синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (IL)-1 β , -6, фактора некроза опухоли- α , чем объясняется его способность повышать антиинфекционную резистентность за счет аутокринной стимуляции защитных функций мононуклеарных фагоцитов [27]. Именно эти свойства полиоксидония позволили существенно снизить антигенную нагрузку на организм в вакцинах, содержащих полиоксидоний в качестве адьюванта, в частности, в гриппозной вакцине Гриппол количество вирусных антигенов — в 3 раза. Применение полиоксидония в качестве встроенного иммуноадьюванта для вакцинных препаратов разрешено Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности от 31.07.96 № 309 / 123. Иммуноадьювантный эффект вакцины Гриппол не обусловлен поликлональным действием, и вероятность неблагоприятного влияния, сопряженного с неспецифической стимуляцией разных клонов иммунокомпетентных клеток, крайне низка [24]. В специальных исследованиях, посвященных оценке иммунологической безопасности вакцины Гриппол

как у здоровых людей, так и детей и взрослых с различными патологиями (в т. ч. с сахарным диабетом), показано, что вакцинация не оказывает негативного влияния на исходные иммунологические показатели, не увеличивает спектр и содержание аутоантител, не индуцирует синтез IgE. Наоборот, при вакцинации у таких лиц увеличивается период ремиссии основного заболевания, снижается число обострений и случаев госпитализации, заболеваемость другими ОРВИ уменьшается более чем в 2 раза [28–32]. При этом его иммуномодулирующий эффект при использовании в качестве адъюванта в составе вакцин, в частности, влияние на клеточное звено иммунной системы, еще должным образом не изучен.

В настоящее время проводятся исследования новых иммуноадъювантов, способных повысить эффективность противогриппозных вакцин, например, муранилдипептида, хитозана. Важную роль в конечном выборе такого препарата является понимание его действия именно на уровне клеточного звена иммунной системы.

При оценке клеточного звена иммунной системы используются различные научные методы, основанные, в первую очередь, на выявлении и функциональной оценке изменений в клетках-эффекторах, например, исследовании выделения интерферонов активированными вакцинными антигенами макрофагами и Т-лимфоцитами [33].

Заключение

Таким образом, несмотря на доказанную клиническую и иммунологическую безопасность вакцин против вирусного гриппа, возникают сложности с глубокой интерпретацией различных механизмов иммунного ответа при различных состояниях здоровья вакцинируемых, в т. ч. при физиологическом течении беременности.

Конфликт интересов отсутствует.
There is no conflict of interest.

Литература

- Информационный бюллетень «Инфекционная и паразитарная заболеваемость населения города Москвы в 2013 году». М.; 2014.
- <http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2707--4-2015-1901-25012015->
- ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report / European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC; 2012: 68.
- Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F. et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalization in pregnant women. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148 (11): 1094–1102.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalization related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) — Greece, May 2009 — February 2010. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2010; 59(22): 682–686.
- CDC. Guidelines for vaccinating pregnant women: from recommendations of The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention 2007 May [cited 2011 May 9]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm#5>
- Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1) pdm у беременных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014; 1: 66–73.
- Fuhrman C., Bonmarin I., Paty A.C. et al. Severe hospitalized pandemic influenza A (H1N1) cases in France, 1 July – 15 November 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15 (2): 133–138.
- Хоменко Е.Ю., Ткаченко Р.А., Пилипенко М.Н. Инфузионная терапия у беременных с тяжелым течением острой респираторной вирусной инфекции и гриппа А (H1N1). *Экстренная медицина.* 2014; 3: 61–70.
- Романовская А.В., Давыдов А.И., Малеев В.В. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у беременных: клиника и гемореологические нарушения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014; 13 (5): 22–26.
- Anzic Influenza Investigators. Australian Maternity Outcomes Surveillance System Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *Br. Med. J.* 2010; 340: 1279.
- Sachedina N., Donaldson L.J. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet.* 2010; 376 (9755): 1846–1852.
- Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных. Руководство для врачей. М.; 2014: 110.
- McElhaney J. The urgent need in the elderly: designing new influenza vaccination for older adults. *Vaccine.* 2005; 23: 10–25.
- Stevenson P., Dohery P. Cell-mediated immune response to influenza virus. In: Nicholson K., Webster R., Hay A., eds. *Textbook of Influenza.* Oxford: Blackwell Science; 1998: 278–286.
- Jameson J., Cruz J., Ennis F. Human cytotoxic T-lymphocyte repertoire to influenza A viruses. *J. Virol.* 1998; 72: 8682–8689.
- McMichael A., Gotch F., Noble G. et al. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 13–17.
- McMichael A.J., Gotch F., Cullen P. et al. The human cytotoxic T cell response to influenza A vaccination. *Clin. Exp. Immunol.* 1981; 43: 276–284.
- Стефани Д.В., Вельтишев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста: руководство для врачей. М.: Медицина; 1996.
- Шигина Ю.В. Клиническая иммунология: учебное пособие. М.: РИОР, 2006.
- Ennis F., Rook A., Qi Y. et al. A restricted virus-specific cytotoxic lymphocyte responses to live and inactivated influenza vaccine. *Lancet.* 1981; 2: 887–891.
- Wack A., Baudner B., Hilbert A. et al. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice. *Vaccine.* 2008; 26 (4): 552–561.
- Huckriede A., Bungener L., Stegmann T. et al. The viro-some concept for influenza vaccine. *Vaccine.* 2005; 23 (Suppl. 1): S26–38.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний — иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* 1999; 3: 3–6.
- Пинегин В.Б. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью

- иммуномодулирующих препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2000; 12: 3–8.
26. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В. Влияние полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста. *Иммунология*. 2002; 6: 343–345.
 27. Дьяконова В.А., Климова С.В., Ким К.Ф., Пинегин Б.В. Продукция цитокинов под действием полиоксидония in vitro. *Иммунология*. 2002; 23: 337–342.
 28. Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Короткова Т.Н. Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с atopическими болезнями. *Вопросы современной педиатрии*. 2003; 2 (3): 8–15.
 29. Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А. Экстренная неспецифическая профилактика ОРВИ вакциной «Гриппол» у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология*. 2004; 2 (3): 34–35.
 30. Егорова Н.Б., Семенов Б.Ф., Курбатова Е.А., Ястребова Н.Е. Динамика аутоантител у пожилых людей в процессе вакцинации гриппом и поликомпонентной вакциной ВП-4. *Журнал микробиологии*. 2002; 5: 29–35.
 31. Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Беляева А.Л. и др. «Гриппол» – эффективный препарат для иммунизации лиц пожилого возраста против гриппа. *Иммунология*. 2000; 2: 39–42.
 32. Костин М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях: руководство для врачей. М.: МДВ, 2009.
 33. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H.C.M., Geelhoed-Mieras M.M. et al. Novel G3/DT adjuvant promotes the induction of protective T cells responders after vaccination with a seasonal trivalent inactivated split-virion influenza vaccine. *Vaccine*. 2014; 32: 5614–5623.
 9. Khomenko E.Yu., Tkachenko R.A., Pilipenko M.N. Infusion therapy in pregnant women with severe acute respiratory viral infection and influenza A (H1N1) infection. *Ekstremnaya meditsina*. 2014; 3: 61–70 (in Russian).
 10. Romanovskaya A.V., Davydov A.I., Maleev V.V. Influenza and acute respiratory viral infections in pregnancy: clinical signs and blood rheological disorders. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13 (5): 22–26 (in Russian).
 11. Anzic Influenza Investigators. Australian Maternity Outcomes Surveillance System Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *Br. Med. J.* 2010; 340: 1279.
 12. Sachedina N., Donaldson L.J. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet*. 2010; 376 (9755): 1846–1852.
 13. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. Influenza vaccination of pregnant women. Moscow; 2014: 110 (in Russian).
 14. McElhaney J. The urgent need in the elderly: designing new influenza vaccination for older adults. *Vaccine*. 2005; 23: 10–25.
 15. Stevenson P., Doherty P. Cell-mediated immune response to influenza virus. In: Nicholson K., Webster R., Hay A., eds. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science; 1998: 278–286.
 16. Jameson J., Cruz J., Ennis F. Human cytotoxic T-lymphocyte repertoire to influenza A viruses. *J. Virol.* 1998; 72: 8682–8689.
 17. McMichael A., Gotch F., Noble G. et al. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 13–17.
 18. McMichael A.J., Gotch F., Cullen P. et al. The human cytotoxic T cell response to influenza A vaccination. *Clin. Exp. Immunol.* 1981; 43: 276–284.
 19. Stefani D.V., Vel'tishchev Yu.E. Immunology and Immune Pathology in Childhood. A Practical Handbook. Moscow: Meditsina; 1996 (in Russian).
 20. Shigina Yu.V. Clinical Immunology: A Study Guide. Moscow: RIOR, 2006 (in Russian).
 21. Ennis F., Rook A., Qi Y. et al. A restricted virus-specific cytotoxic lymphocyte responses to live and inactivated influenza vaccine. *Lancet*. 1981; 2: 887–891.
 22. Wack A., Baudner B., Hilbert A. et al. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice. *Vaccine*. 2008; 26 (4): 552–561.
 23. Huckriede A., Bungener L., Stegmann T. et al. The viro-some concept for influenza vaccine. *Vaccine*. 2005; 23 (Suppl. 1): S26–38.
 24. Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V. et al. A new immunomodulator Polyoxidonium: a 3-year clinical experience. *Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya*. 1999; 3: 3–6 (in Russian).
 25. Pinegin V.B. Current view to anti-infective immunity stimulation using immunomodulators. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2000; 12: 3–8 (in Russian).
 26. Masternak Yu.A., Luss L.V. An impact of Polyoxidonium on immunity in elderly. *Immunologiya*. 2002; 6: 343–345 (in Russian).
 27. D'yakonova V.A., Klimova S.V., Kim K.F., Pinegin B.V. Polyoxidonium-induced cytokine production in vitro. *Immunologiya*. 2002; 23: 337–342 (in Russian).
 28. Sentsova T.B., Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Korotkova T.N. Acute respiratory viral infections and their preven-

Поступила 23.06.15

УДК [616.98:578.832.1]:618.3-085.37

References

1. Информационный бюллетень «Инфекционная и паразитарная заболеваемость населения города Москвы в 2013 году». М.; 2014.
2. <http://77.rosпотребнадзор.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2707--4-2015-1901-25012015->
3. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report / European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC; 2012: 68.
4. Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F. et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalization in pregnant women. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148 (11): 1094–1102.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalization related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) – Greece, May 2009 – February 2010. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2010; 59(22): 682–686.
6. CDC. Guidelines for vaccinating pregnant women: from recommendations of The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention 2007 May [cited 2011 May 9]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm#5>
7. Zapolskikh A.M., Lytkina I.N., Mikheeva I.V. et al. Clinical and epidemiological characterization of A (H1N1) pdm influenza in pregnant women. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2014; 1: 66–73 (in Russian).
8. Fuhrman C., Bonmarin I., Paty A.C. et al. Severe hospitalized pandemic influenza A (H1N1) cases in France, 1 July – 15 November 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15 (2): 133–138.

- tion in children with atopic disease. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2003; 2 (3): 8–15 (in Russian).
29. Kondrat'eva E.I. Shemyakina T.A. Urgent non-specific prevention of acute respiratory viral infection using the Grippol vaccine in preschool children with bronchial asthma. *Allergologiya i immunologiya*. 2004; 2 (3): 34–35 (in Russian).
 30. Egorova N.B., Semenov B.F., Kurbatova E.A., Yastrebova N.E. Change in auto-antibody profile in elderly after vaccination with Grippol and multicomponent vaccine VP-4. *Zhurnal mikrobiologii*. 2002; 5: 29–35 (in Russian).
 31. Burtseva E.I., Slepishkin A.N., Belyaeva A.L. et al. Grippol is effective immunization against influenza in elderly. *Immunologiya*. 2000; 2: 39–42 (in Russian).
 32. Kostinov M.P., Tarasova A.A. Vaccination Against Pneumococcus and Influenza in Patients with Autoimmune Diseases. A Practical Handbook. Moscow: MDV; 2009 (in Russian).
 33. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H.C.M., Geelhoed-Mieras M.M. et al. Novel G3/DT adjuvant promotes the induction of protective T-cells responders after vaccination with a seasonal trivalent inactivated split-virion influenza vaccine. *Vaccine*. 2014; 32: 5614–5623.

Received June 23, 2015

UDC [616.98:578.832.1]:618.3-085.37

Информация об авторах

Пахомов Дмитрий Владимирович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергичес-

ких заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: dm_pachomov@mail.ru

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН; тел. / факс: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinumsgmail.ru

Хромова Екатерина Алексеевна – младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: kotenok.87@list.ru

Семенова Сусанна Семеновна – младший научный сотрудник, врач акушер-гинеколог ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»; тел.: (495) 529-50-13; e-mail: ruslan.derbent@mail.ru

Author information

Pakhomov Dmitry Vladimirovich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Preventive Vaccination And Immune Therapy of Allergic Diseases, Federal institution "I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy; tel.: (495)917-41-49; e-mail: dm_pachomov@mail.ru

Kostinov Mikhail Petrovich, MD, Professor, Head of Laboratory of Preventive Vaccination And Immune Therapy of Allergic Diseases, Federal institution "I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinumsgmail.ru

Khromova Ekaterina Alekseevna, Junior Researcher at Laboratory of Preventive Vaccination And Immune Therapy of Allergic Diseases, Federal institution "I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: kotenok.87@list.ru

Semenova Susanna Semenovna, Junior Researcher, Obstetrician and Gynecologist, Moscow State Regional Perinatal Center; tel.: (495) 529-50-13; e-mail: ruslan.derbent@mail.ru

Итоги Научно-практической конференции «Грипп и тяжелая пневмония-2016»

Российское респираторное общество

“Influenza and severe pneumonia-2016” Science Conference results

Russian Respiratory Society

12 февраля 2016 г. в деловом центре «Рэдиссон Славянская» состоялась Научно-практическая конференция «Грипп и тяжелая пневмония-2016», организованная Российским Респираторным обществом.

Поприветствовав собравшихся, директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России академик РАН *Александр Григорьевич Чучалин* заметил, что данная конференция является беспрецедентной инициативой ведущих российских экспертов, которые занимаются проблемами, связанными с инфекциями верхних и нижних отделов респираторного тракта. Коротко коснувшись недавно прошедших мероприятий, на которых был обобщен опыт борьбы с острыми состояниями, возникшими на фоне гриппа, такими, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), *А.Г.Чучалин* отметил преимущества нового метода — экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), который благодаря своей эффективности в самых тяжелых случаях получил широкий резонанс среди специалистов. Отмечено также, что по сравнению с эпидемией гриппа 2009 г. наши реаниматологи оказались существенно более подготовленными при оказании помощи в тяжелых ситуациях. Настоящей конференции придается большое значение ввиду того, что здесь собрались специалисты экспертного уровня по направлению грипп / пневмония. Актуальность данной темы обусловлена тем, что в начале 2015 г. произошел резкий скачок летальности от пневмонии и в ближайшее время прогнозируется увеличение числа больных пневмонией на фоне гриппа. Сегодняшнее мероприятие направлено на опережение событий, поэтому в фокусе — не столько грипп и его тяжелые формы, сколько вопросы, связанные с клиническими рекомендациями по ведению больных пневмонией.

Первый доклад в разделе «Эпидемиология пневмоний» представлен руководителем лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России профессором *Е.И.Бурцевой*, которая описала ситуацию по гриппу с точки зрения эпидемиолога-вирусолога. В ее докладе сообщалось об эпидемическом и пандемическом потенциале вирусов гриппа; составе противогриппозных вакцин, в частности, об актуальности ежегодного пересмотра штаммового состава; отличиях вируса A / H1N1 / pdm09 от других, а также о ситуации по гриппу в России и в мире на 6-ю неделю 2016 г.

Следующий доклад — «Пневмония во время эпидемических вспышек легионеллеза и гриппа A / H1N1 / 09 (сходства и различия)» представлен профессором кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, научным руководителем клиники ООО «Медицинское объединение “Новая больница”» Екатеринбург, главным внештатным специалистом-пульмонологом Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженным врачом Российской Федерации *И.В.Лещенко*.

Свой доклад *И.В.Лещенко* начал с разграничения понятий «легионеллез» и «грипп». Легионеллез (легионеллезная пневмония) — инфекционное неконтагиозное заболевание, а грипп — острое контагиозное заболевание. В качестве примера приведена вспышка легионеллеза в 2007 г. в Верхней Пышме (Свердловская обл.), успех в борьбе с которой послужил немалым опытом при эпидемии гриппа 2016 г. Особо отмечено, что вспышка легионеллезной пневмонии закончилась и больше не повторяется, а по-

следний эпидемический подъем гриппа A / H1N1 / 09 (2009—2011) повторился в нынешнем году. При этом особо подчеркивалось, что основной проблемой при борьбе с данным заболеванием продолжает оставаться низкий уровень вакцинации населения.

Комментируя выступление своего коллеги *И.В.Лещенко*, *А.Г.Чучалин* уточнил, что в настоящий момент в Забайкалье и Чите отмечается самая благополучная ситуация в отношении гриппа благодаря тому, что в период эпидемии 2009—2011 гг. в Екатеринбурге на базе одной из больниц создано реанимационное отделение для больных тяжелой формой гриппа A / H1N1, а также выделен родильный дом для беременных с пневмонией, вызванной вирусом A / H1N1 / 09 (в связи с этим даже появился новый термин — «дистресс-плацента»). Бесценный опыт Екатеринбурга — это определенный прогресс в лечении пневмонии, вызванной вирусом A / H1N1 / 09.

Особый интерес вызвали доклады главного пульмонолога-терапевта внутренних войск РФ полковника медицинской службы профессора *И.В.Шубина* «Пневмония в организованных коллективах» и главного внештатного пульмонолога Министерства обороны РФ, д. м. н. *А.В.Зайцева* «Система оказания помощи больным тяжелой пневмонией в вооруженных силах РФ». Показано, что острые инфекции респираторного тракта традиционно занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости российских военнослужащих. Что касается эпидемии гриппа A / H1N1 (2016), отмечено, что благодаря вакцинации > 80 % военнослужащих подъема заболеваемости не наблюдалось, 80 % заболевших пневмонией военнослужащих — лица из числа нового пополнения. Отмечено, что подъем заболеваемости резко возрастает в осенне-зимний призыв по сравнению с весенне-летним. Уровень летальности при

внебольничной пневмонии (ВП) среди военнослужащих в возрасте 18–19 лет составил всего 1,31 %. На заболеваемость влияют такие факторы, как переохлаждение, нахождение в замкнутых пространствах, смешивание и пассирование микрофлоры в коллективе по прибытии военнослужащих к новому месту службы, активизация механизма передачи инфекции, снижение неспецифической резистентности организма почти у 25 % военнослужащих по призыву. Подобная проблема актуальна не только для России, но и для других стран.

Обобщая сказанное *И.В.Шубиным* и *А.В.Зайцевым*, *А.Г.Чучалин* призвал коллег применять опыт военной медицины в практике гражданских врачей, отметив, что 2016 г. — это новая страница в пульмонологии, в частности интенсивной пульмонологии, обеспечении помощи больным в критическом состоянии. В дальнейшем врачебная философия по отношению к больным гриппом и тяжелой пневмонией должна измениться.

Раздел «Диагностика пневмонии» начался с выступления заведующего отделом патологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России профессора *А.Л.Черняева*, в докладе которого «Патологическая анатомия вирусных и бактериальных пневмоний» клиническая картина пневмонии представлена с патологоанатомической точки зрения. *А.Л.Черняев* отметил, что в 2009–2011 гг. число умерших от гриппа составило 1 703 человека, а в 2012–2014 гг. — 435 человек, т. е. за этот период летальность снизилось практически в 4 раза. Особый акцент сделан на проблеме расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов, в частности при пневмонии — 11,3 %.

Далее слово было предоставлено главному внештатному специалисту по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России профессору *И.Е.Тюрину*. В докладе «Рентгенодиагностика гриппа и тяжелой пневмонии» продемонстрированы практические аспекты использования рентгенологических и компьютерно-томографических методов обследования при дифференциальной диагностике пневмонии.

Следующий раздел конференции — «Лечение пневмонии» — начался с выступления заместителя директора ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России профессора *С.Н.Авдеева*. Тема его доклада — «Тяжелая пневмония». В своем выступлении *С.Н.Авдеев* привел данные о структуре смертности населения России от болезней органов дыхания: в 2012 г. пневмония явилась причиной смерти 51,4 % пациентов. Названы основные причины летальности от ВП: острая дыхательная недостаточность, септический шок / полиорганная недостаточность, аритмии или застойная сердечная недостаточность. Представлены методики антибактериальной и адъювантной терапии тяжелой пневмонии, в частности применение высоких доз N-ацетилцистеина, показаны эффективность и ограничения при использовании неинвазивной вентиляции легких при пневмонии и ОРДС, а также основные шаги ведения больных ВП в стационаре.

В докладе «Комплексный подход к терапии тяжелой пневмонии», представленном заведующим кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, вице-президентом МАКМАХ профессором *А.И.Синопальниковым*, названы пути оптимизации исходов тяжелой ВП на основе унифицированного подхода к ведению пациентов с конкретной патологией в условиях дефицита информации о конкретном больном.

В выступлении «Устойчивость возбудителей пневмоний к антимикробным препаратам. Идентификация вируса гриппа» главного внештатного специалиста по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России профессора *Р.С.Козлова* особое внимание было уделено критериям качества представленного для исследования биологического материала при микробиологической диагностике ВП, методам лабораторной диагностики гриппа, рассмотрены причины роста резистентности пневмококков к макролидам.

Основными темами доклада «Ведение пациентов с внебольничной пневмонией» главного внештатного пульмонолога Ленинградской области профессора *В.А.Казанцева* явились критерии дифференциальной и молекулярно-генетической диагностики, а также этиологии пневмонии на фоне эпидемии гриппа, выбор и проблема резистентности антимикробных препаратов. Продемонстрированы результаты беспрецедентной вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции за длительный период.

Главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения г. Москвы профессор *Д.Н.Проценко* в докладе «Острый респираторный дистресс-синдром» привел полученные по результатам метаанализа интересные данные о достоверном снижении уровня летальности в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при положении больного в прона-позиции, а также поделился собственным опытом того, как правильно выстроить РЕЕР, отлучить больного от искусственной вентиляции легких и ЭКМО. В целом подчеркнута необходимость мультидисциплинарного подхода при интенсивной терапии пациентов с тяжелой высокопатогенной вирусной инфекцией.

Во всех представленных сообщениях обсуждались вопросы респираторной поддержки при ОРДС с различных точек зрения.

Живой интерес слушателей вызвал доклад «Применение ЭКМО в качестве заместительной респираторной поддержки» заведующего ОРИТ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» *М.В.Кецкало*, который привел резонансный клинический случай применения ЭКМО у женщины 39 лет с крайне тяжелым течением пневмонии. На 13-е сутки больная была переведена в ОРИТ НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского в крайне тяжелом состоянии при отсутствии динамики с целью установки системы ЭКМО. На 21-е сутки нахождения в ОРИТ отмечена полная

нормализация оксигенирующей функции легких, затем больная была переведена в неврологический центр для восстановительного лечения.

Комментируя данное выступление, *А.Г.Чучалин*, принимавший непосредственное участие в ведении данной пациентки, отметил перспективность нового метода и выразил надежду, что в ближайшее время ЭКМО станет доступным инструментом при лечении больных тяжелыми формами пневмонии.

Заключительная часть конференции была посвящена профилактике пневмонии. Сообщения всех участников так или иначе касались темы вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, в частности, подчеркивалась необходимость вакцинации групп высокого риска, в т. ч. в период эпидемического подъема, поэтому дальнейшие выступления, посвященные непосредственно вакцинации и производству вакцин, будут рассмотрены более подробно.

В докладе «Комплексная медицинская помощь пациентам с внебольничной пневмонией» главный внештатный пульмонолог-терапевт Сибирского федерального округа профессор *И.В.Демко* рассказала о комплексном междисциплинарном подходе к решению вопроса снижения заболеваемости и смертности от пневмоний. В практику сибирских врачей внедрены методические рекомендации «Алгоритмы диагностики и протоколы оказания медицинской помощи при пневмонии», где отражены основные положения антибактериальной терапии ВП, протоколы оказания медицинской помощи при пневмонии любой степени тяжести, в т. ч. осложненной абсцессом, сепсисом и септическим шоком, вакцинопрофилактики пневмоний (противопневмококковой и противогриппозной). На основании рекомендаций во всех учреждениях здравоохранения Красноярского края внедрен Стандарт системы менеджмента качества «Порядок оказания медицинской помощи больным пневмонией», позволивший непрерывно (буквально по минутам) отслеживать состояние пациентов и своевременно оказывать помощь на всех этапах. В регионе выбрана стратегия, направленная на совершенствование не только диагностики, ведения и лечения пневмоний, но и профилактики. В 2015 г. проведена иммунизация против пневмококковой инфекции (3 % пациентов групп высокого риска — пациенты с хроническими заболеваниями легких, лица, перенесшие пневмонию в течение последнего года; лица с хронической сердечной недостаточностью (IIa стадия III функционального класса (ФК) по NYHA, IIb— III стадия IV ФК по NYHA) и сахарным диабетом, госпитализированные в течение года, предшествующего вакцинации) и гриппа (34 % всего населения).

Руководитель лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний отдела аллергологии НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАН профессор *М.П.Костинов* в своем докладе «Современные возможности вакцинопрофилактики респираторной патологии у пациентов с хроническими заболеваниями» подчеркнул, что одной из долгосрочных целей стратегии Всемир-

ной организации здравоохранения по гриппу в препандемическую эпоху является разработка универсальной вакцины, формирующей иммунный ответ ко всем вариантам вируса гриппа в зависимости от антигенного дрейфа, а также поиск новых адъювантных систем и технологических решений, позволяющих снизить содержание вирусных гемагглютининов в 1 прививочной дозе. *М.П.Костинов* представил новейшие данные клинко-иммунологического исследования у пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции с использованием конъюгированной (ПКВ-13) и полисахаридной (ППВ-23) вакцин. Эксперт отметил, что у пациентов с хроническими бронхолегочными и отдельными хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической эндокринной патологией, хроническими заболеваниями почек отмечаются субклинические (скрытые) иммунодефицитные состояния. Эти больные формируют группу риска по острым респираторным заболеваниям. *М.П.Костинов* внес следующие предложения в рекомендации по усовершенствованию тактики вакцинопрофилактики респираторных инфекций для данной группы пациентов:

- вакцинация против гриппа должна проводиться круглогодично, преимущественно в ранний осенний период;
- ежегодная плановая вакцинация против гриппа данных групп риска обеспечит более выраженный иммунный ответ по сравнению со спорадической иммунизацией;
- при возникновении новых штаммов вируса гриппа (ранее не циркулировавших или не входивших в состав вакцин, в т. ч. пандемических штаммов) для данной категории целесообразно введение 2 доз вакцин с интервалом 3–4 нед.;
- вакцинация против пневмококковой инфекции позволит снизить риск отсроченных осложнений гриппа;
- начинать иммунизацию оптимально с конъюгированной пневмококковой вакцины;
- у пациентов с ХОБЛ научно обосновано преимущество моновакцинации ПКВ-13;
- в долгосрочной перспективе последовательная вакцинация обоими вакцинами оказывает благотворное влияние на пациентов с выраженным иммунодефицитом.

Профессор *Г.Л.Игнатова* — заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России — в докладе «Российский опыт применения пневмококковых вакцин у пациентов групп риска» поделилась полученным в своем регионе опытом. Галина Львовна является исследователем, имеющим наиболее длительные проспективные клинические наблюдения пациентов с бронхолегочной патологией, иммунизированных против пневмококковой инфекции (ПКВ-13). Данные этих исследований уникальны и в начале 2016 г. были использованы зарубежными экспертами в заседаниях иммунизационных комитетов Великобритании и Германии, что являет-

ся важным признанием заслуг российских исследователей.

Г.Л.Игнатовой представлены результаты вакцинации пневмококковыми вакцинами, начиная с 2005 г., когда для профилактики использовалась полисахаридная пневмококковая 23-валентная вакцина (ППВ-23), а также новейшие данные проспективного исследования эффективности использования ПКВ-13 у пациентов с ХОБЛ (горизонт наблюдения — 3 года). Отмечено, что за 3 года у вакцинированных ПКВ-13 по сравнению с невакцинированными пациентами происходит достоверное снижение уровня обострений ХОБЛ в 9,6 раза, числа госпитализаций — в 7,7 раза, улучшаются функциональные респираторные показатели. При анализе результатов вакцинопрофилактики у пациентов с хронической бронхолегочной патологией сделаны следующие выводы:

- эффективность вакцинации ППВ-23 снижается через 1,5 года после иммунизации;
- после вакцинации ПКВ-13 клинический эффект сохраняется в течение 3 лет, при этом достоверно увеличиваются функциональные показатели респираторной системы, снижается частота обострений, уменьшается число пневмоний и госпитализаций;
- доказана целесообразность иммунизации конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ-13) пациентов с хронической бронхолегочной патологией, в т. ч. ХОБЛ, всех возрастных групп.

С докладом «Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции: возможные тактики, основанные на иммунологических подходах и доступных клинических данных» выступил международный эксперт в области иммунологии и инфекционных болезней профессор *Дэвид Гринберг* (Израиль). В своем докладе *Д.Гринберг* коснулся ключевых иммунологических отличий полисахаридной (ППВ-23) и конъюгированной полисахаридной (ПКВ-13) вакцин. Четко показано, что последовательное применение ПКВ-13 и затем ППВ-23 с интервалом > 12 мес. может давать более выраженный иммунный ответ по сравнению с моновакцинацией ППВ-23. Кроме того, повторные введения ППВ-23, рекомендуемые пациентам групп высокого риска, могут не только не дать желаемой стимуляции иммунитета, но и явиться причиной гипореспонсивности. Поэтому для пациентов групп риска, к которым относятся как лица с выраженными иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфекция, онкологическая патология, аутоиммунные заболевания и т. д.), так и пациенты с хронической соматической патологией (хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта и т. д.) для оптимизации иммунного ответа вакцинация против пневмококковой инфекции должна начинаться с ПКВ-13.

Интереснейшие данные были представлены в докладе «Производство вакцин в России: реалии и перспективы» президента НПО «Петровакс Фарм» *Е.В.Архангельской*. Отмечено, что приоритеты госу-

дарственной программы здравоохранения смещаются, прежде всего, от лечения в сторону предотвращения и профилактики заболеваний, а также поддержания здоровья населения. По официальным данным, в рамках Национального календаря профилактических прививок в 2015 г. были привиты свыше 45 млн россиян. Из последних достижений компании «Петровакс Фарм» отмечены: заключение стратегического соглашения с Минздравом Белоруссии по локализации вакцин российского производства (Гриппол® плюс) за пределами страны; реализация проекта совместно с ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток» ФМБА России по разработке и технологии производства отечественных вакцин, в т. ч. 4-валентной Гриппол квадр; получение разрешения от Минздрава России на полный цикл производства 13-валентной конъюгированной вакцины Превенар-13 (ПКВ-13).

В своем заключительном слове академик *А.Г.Чучалин* признал, что в рамках конференции произведена экспертная оценка эпидемической ситуации по гриппу, которая сложилась не только в России, но и в мире в конце 2015 — начале 2016 г. *А.Г.Чучалин* напомнил, что текущий сезон является продолжением пандемии гриппа А / H1N1 / 09, однако если говорить о последствиях, то особого внимания заслуживают изменения геномной структуры вируса в начале и по завершении эпидемии.

Особую благодарность *А.Г.Чучалин* выразил военным врачам, которые являются авангардом развития российской медицины. При этом данная конференция является реальной возможностью передачи лучшего опыта и внедрения их инициатив и разработок в повседневную практику гражданских врачей.

Возвращаясь к проблеме антибактериальной терапии и резистентности к антибактериальным препаратам при тяжелых формах пневмонии, *А.Г.Чучалин* отметил появление новых подходов, связанных с применением гранулоцит-моноцит-колониестимулирующего фактора, призвав участников отреагировать и использовать этот метод в особо тяжелых случаях. При этом академик выразил свою позицию по поводу применения комбинированной терапии антибактериальными и противовирусными препаратами.

Основным призывом *А.Г.Чучалина* к собравшимся было развеять бытующую у населения фобию против вакцинации, поддерживаемую с помощью средств массовой информации, включая центральное телевидение, тем более что данная инициатива уже была озвучена на правительственном уровне. Высочайшее качество российских противогриппозных вакцин признано мировыми специалистами. При этом российским врачам следует формировать свою концепцию первичной, вторичной и третичной профилактики тяжелых пневмоний.

Отметив, что тема пневмонии является весьма благодатной в плане получения результатов, академик *А.Г.Чучалин* завершил свое выступление следующими словами: «Если вложен интеллект — обязательно будет хороший эффект».

Случай ранней реабилитации пациентки с тяжелой формой пандемического гриппа А / H1N1, осложненного пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом

Е.В.Болотова^{1,2}, Л.В.Шульженко^{1,2}, И.Ю.Шолин², Б.С.Эзугбая^{2,1}, В.А.Порханов²

1 – ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России»: 350065, Краснодар, ул. Седина, 4;

2 – ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В.Очаповского»: 360086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Резюме

Представлен случай ранней физической активизации и реабилитации пациентки с тяжелой формой пандемического гриппа А / H1N1, осложненного пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом. На 2-е сутки пребывания в анестезиолого-реанимационном отделении (АРО) после стабилизации состояния пациентке на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) проведен лимфодренажный массаж нижних конечностей, легких, вибрационные техники в области груди. На 3-и сутки в положении Симса выполнен постуральный дренаж в комплексе с вибрационным массажем спины и верхних конечностей. С 4-х суток начаты активные упражнения с использованием гимнастического эспандера и мероприятия, направленные на улучшение эмоционально-когнитивной сферы (чтение книг, прослушивание музыки, эрготерапия). На 5-е сутки с помощью реабилитолога и реаниматолога пациентка смогла совершить несколько шагов возле постели, находясь на аппарате ИВЛ. После экстубации пациентка каждый день совершала пешие прогулки по палате и коридору АРО под контролем показателей частоты сердечных сокращений, артериального давления, насыщения кислородом артериальной крови, занималась дыхательной гимнастикой (диафрагмальное дыхание, дыхание с сопротивлением), выполняла физические упражнения. Занятия с инструктором по реабилитации носили системный характер и продолжались до выписки пациентки из стационара. В случае ранней физической активизации и реабилитации снижается риск развития полинейропатии критических состояний, которая является предиктором неблагоприятного исхода, улучшается дренажная функция легких, при этом снижается риск вторичной внутрибольничной инфекции.

Ключевые слова: ранняя реабилитация, грипп, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-108-112

A case of early rehabilitation of a patient with severe pandemic influenza A / H1N1 complicated by pneumonia and acute respiratory distress syndrome

E.V.Bolotova^{1,2}, L.V.Shul'zhenko^{1,2}, I.Yu.Sholin², B.S.Ezugbaya², V.A.Porkhanov²

1 – Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia;

2 – State Institution «Prof. S.V.Ochapovskiy Territorial Clinical Hospital N1»: 167, Pervogo Maya Street, Krasnodar, 360086, Russia

Summary

A case of early physical rehabilitation of a female patient with severe pandemic influenza A / H1N1 complicated by pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) is described in the article. Lymphatic drainage of the lower extremities and the lungs and the chest vibration were used in the patient under mechanical ventilation after achieving clinical stability at the day 2 of staying in a ICU. Postural drainage in combination with the chest and the upper extremities vibration in the Sims' position were used at the day 3. Active physical exercise with a stretch band and cognitive therapy (reading books, listening to music, and occupational therapy) were started at the day 4. At the day 5, the intubated patient took few steps near the bed assisted by a physical therapist and a physician. After extubation, the patient walked every day in the ward and along the hospital corridor under a control of HR, BP, and SaO₂. She used breathing techniques (diaphragmatic breathing, resistive breathing) and physical training. The rehabilitation sessions continued up to the hospital discharge.

Conclusion. Early physical and occupational therapy was found to reduce a risk of polyneuropathy predictive for unfavorable outcome and can improve the airway clearance with reduction of nosocomial infection risk.

Key words: early rehabilitation, influenza, pneumonia, acute respiratory distress syndrome.

Пандемический вирус гриппа А / H1N1, появившийся в апреле 2009 г., является вариантом сезонного вируса гриппа А / H1N1 и характеризуется высокой контагиозностью [1, 2]. Главным звеном в патогенезе является поражение сосудистой системы, приводящее к нарушениям микроциркуляции и застою полнокровию внутренних органов, что приводит к развитию отека легочной ткани с множественными кровоизлияниями в альвеолы и интерстиций [3]. Отличительной особенностью развития инфекции является формирование пневмонии ви-

русного генеза и отека легких на 3–6-е сутки после появления первичной симптоматики [4]. Согласно данным S.Jain *et al.*, в 2009 г. в США пандемический грипп А / H1N1 осложнялся пневмонией у 43 % госпитализированных пациентов и сопровождался острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) в 26 % случаев [5]. Тяжесть состояния пациентов обусловлена развитием пневмонии, острой дыхательной недостаточности (ОДН), ОРДС. Самой распространенной причиной смерти этих пациентов является ОДН [6]. В настоящее время в Российской

Федерации разработаны Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа [7]. Вместе с тем в доступной литературе отсутствуют сведения о методах ранней реабилитации пациентов с этой патологией.

В качестве иллюстрации приводится клиническое наблюдение — случай успешной ранней реабилитации пациентки Ц. 43 лет, находившейся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В.Очаповского» с 05.11.15 по 15.05.15, в пульмонологическом отделении — с 16.05.15 по 26.05.15.

Больная Ц. 43 лет заболела остро 03.05.15, когда стала отмечать повышение температуры тела до 38,7 °С, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей. 04.05.15 обратилась в стационар по месту жительства с жалобами на выраженную одышку в покое, сухой кашель, слабость. Госпитализирована в терапевтическое отделение центральной районной больницы по месту жительства, назначена антимикробная терапия — цефтриаксон 2 г в сутки внутривенно + левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно. В связи с выраженной дыхательной недостаточностью (насыщение кислородом артериальной крови (SaO₂) — 60 %) переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Ввиду отсутствия эффекта от лечения 05.05.15 по линии санитарной авиации больная транспортирована в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО) № 8 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В.Очаповского».

При поступлении состояние крайне тяжелое. Сознание — медицинская седация, уровень IV по шкале *Ramsay*. Телосложение гиперстеническое, ожирение III степени (индекс массы тела (ИМТ) — 43 кг / м²). Кожные покровы бледные, доступные пальпации лимфатические узлы не изменены, температура тела 39,3 °С. ИВЛ в режиме неинвазивной вентиляции двухуровневым положительным давлением (BiPAP), повышенной концентрации кислорода на входе (FiO₂) — 100 %, положительное давление конца выдоха (РЕЕР) — 15 см вод. ст., P_a — 35 см вод. ст., SaO₂ — 82 %. Аускультативно: аппаратное дыхание над всеми легочными полями, ослабленное с обеих сторон; влажные и крепитирующие хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон в умеренном количестве. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 95 в минуту, артериальное давление (АД) — 130 / 70 мм рт. ст. Лабораторно: общий анализ крови (ОАК): лейкоцитоз (10,5 × 10⁹ / л), лимфопения (8,9 %). Биохимический анализ крови: повышение трансаминаз (аланинаминотрансфераза — 103 Ед / л, аспартатаминотрансфераза — 142 Ед / л),



Рис. 1. РГ ОГК больной Ц. 43 лет от 05.05.15
Figure 1. Chest X-ray of the patient Ts., 43 years of age, May 05, 2015

мочевина — 15,84 ммоль / л. Анализ газов артериальной крови при вентиляции: 100 % O₂, pCO₂ — 73,8 мм рт. ст., pO₂ — 71,3 мм рт. ст., pH — 7,38, BE — 18,6 ммоль / л, PaO₂ / FiO₂ — 71,3. На рентгенограмме (РГ) органов грудной клетки (ОГК) — двусторонняя тотальная инфильтрация легких (рис. 1). Эхокардиография — без признаков сердечной недостаточности и легочной гипертензии. Предварительный клинический диагноз: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. Острая респираторная вирусная инфекция? ОДН III степени, ИВЛ с 04.05.15. Ожирение III степени (ИМТ — 43 кг / м²). Взяты соскобы из носоглотки на РНК вирусов гриппа А и В и РНК вируса А / H1N1 Swine; посевы крови, мочи, смывы с бронхов. По тяжести состояния больная госпитализирована в отделение реанимации (АРО № 8). Эмпирически назначен противовирусный препарат озельтамивир в дозе 75 мг 2 раза в сутки, продолжена терапия антибактериальными препаратами — левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, цефтриаксон 2 г в сутки. С целью улучшения мукоцилиарного клиренса проводились ингаляции беродуалом и амброксолом. Осуществлялась инфузионная терапия в режиме нормоволемии, профилактика тромбоэмболических осложнений и стресс-язв, энтеральное питание через зонд (энергопотребность рассчитана по формуле Харриса—Бенедикта с поправкой на факторы активности, повреждения и температурный фактор). Кормление проводилось каждые 2 ч зондовым адаптированным питанием *Nutrison* (1 ккал / 1 мл) с проведением аспирационной пробы.

На 2-е сутки пребывания в АРО в ОАК отмечено нарастание лейкоцитоза до 14,1 × 10⁹ / л; С-реактивный белок (СРБ) — 80,8 мг / л; лихорадка до 38,5 °С. Посевы крови, мочи, смыва

Таблица 1
Динамика лабораторных показателей воспаления пациентки Ц. 43 лет
Table 1
Change in laboratory parameters of the patient Ts., 43 years of age

Дата	Лейкоциты, 10 ⁹ / л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Базофилы, %	СРБ, мг / л
05.05.15	10,5	87,2	8,9	3,9		—
06.05.15	14,1	85,7	9,2	5,1		80,8
07.05.15	15,2	89,9	5,9	4,0	0,2	166,2
08.05.15	17,8	93,2	5,2	1,2	0,2	157,6
09.05.15	18,1	89,4	6,4	2,3	0,5	—
10.05.15	19,4	89,4	4,4	4,2	0,5	—
11.05.15	18,4	83,4	5,6	5,0	3,7	364,3
12.05.15	19,9	87,1	5,7	4,2	0,9	395,3
13.05.15	15,4	79,0	9,2	6,2	2,2	270,5
14.05.15	13,4	80,8	9,2	6,6	1,0	317,0
15.05.15	13,6	83,4	11,3	5,3		230,6
16.05.15	13,8	77,8	12,7	6,3	0,7	243,7
17.05.15	13,5	73,8	15,9	6,8	0,6	—
18.05.15	9,7	43,6	39,9	6,4	10,1	77,79
19.05.15	9,5	64,8	23,7	5,9	1,8	—

Таблица 2
Динамика параметров вентиляции и газов артериальной крови
Table 2
Change in pulmonary ventilation and arterial blood gases parameters

Дата	Параметры вентиляции					Газы крови		
	P _в , см вод. ст.	T _в , с	P _н , см вод. ст.	T _н , с	FiO ₂ , %	PaCO ₂ , мм рт. ст.	PaO ₂ , мм рт. ст.	SaO ₂ , %
05.05.15 (20:00)	33	2,2	2	0,5	100	73,8	71,3	88,1
05.05.15 (22:00)	33	2,2	2	0,6	90	66,3	74,7	92,3
05.05.15 (24:00)	33	2,2	2	0,6	80	59,8	72,2	94,7
06.05.15 (02:00)	33	2,2	2	0,6	70	55,4	73,5	94,2
06.05.15 (04:00)	33	2,2	2	0,6	60	52,7	73,7	95,1
06.05.15 (06:00)	33	2,2	2	0,6	60	48,6	75,6	96,7
06.05.15 (10:00)	30	2,4	2	0,5	60	40,3	74,2	96,6
07.05.15	30	2,6	2	0,4	60	41,9	86,8	96,9
08.05.15	30	2,6	2	0,4	50	33,7	87,7	97,4
09.05.15	30	2,8	2	0,5	50	38,6	80,1	96,3
10.05.15	27	3,0	2	0,5	50	38,2	75,8	95,6
11.05.15	26	3,0	2	0,4	50	49,1	90,0	98,3
12.05.15	23	3,0	2	0,5	50	38,3	75,8	95,6
13.05.15	20	3,0	2	0,5	50	44,0	119,0	99,3
14.05.15	15	3,0	2	0,5	50	40,0	167,4	99,2

с бронхов — без роста. Произведена смена цефтриаксона на эртапенем в дозе 1 г в сутки.

На 3-и сутки (08.05.15) получен положительный результат на РНК вируса гриппа А / H1N1 *Swine*. Подробнее лабораторная динамика воспаления представлена в табл. 1.

На 6-е сутки пребывания пациентки в АРО в связи с нарастающим лейкоцитозом до $18,4 \times 10^9 / л$; СРБ до 364 мг / л, сохраняющейся лихорадкой до 38,0 °С принято решение повторно взять посевы крови, мочи, смывы с бронхов. Поскольку в смыве из трахеобронхиального дерева обнаружены *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, решено провести смену антибактериальных препаратов на дорипенем 500 мг 3 раза в сутки и линезолид 600 мг 2 раза в сутки. С 9-х суток наблюдалось постепенное снижение лейкоцитоза, СРБ и температуры до субфебрильных цифр.

Одной из важнейших составляющих лечения ОРДС, обусловленного поражением альвеолоцитов вирусом гриппа А / H1N1 *Swine*, является правильно подобранная респираторная поддержка. При ОРДС проводится протезирование дыхательной функции в режиме протективной ИВЛ, основная задача которой — снижение вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Согласно концепции безопасной ИВЛ, проводится вентиляция легких невысокими фракциями кислорода ($FiO_2 < 60 \%$, профилактика токсического действия кислорода) и малыми дыхательными объемами (5–6 мл / кг идеальной массы тела) с целью снижения пикового давления и давления плато ($PIP < 35$ см вод. ст., $P_{plat} < 30$ см вод. ст., снижение риска баро- и волюмотравмы). Предпочтительно применение вентиляции с контролем по давлению [8].

Режим BiPAP благодаря чередованию циклов верхнего (P_в) и нижнего (P_н) давления при сохраненном компоненте спонтанного дыхания способствует лучшему вентиляционно-перфузионному отношению в нижнебазальных отделах и расправлению ателектазированных участков легочной ткани. Больным с ОРДС применяется ИВЛ в *prone-position*. Положение больного на животе способствует перераспределению ателектазированных участков легочной ткани по типу «мокрой губки». Таким образом, при ИВЛ в *prone-position* происходит перераспределение отека под действием гравитационных сил и нивелируется сдавление паренхимы легкого со стороны органов средостения и брюшной полости [9].

В данном случае решено использовать режим вентиляции с освобождением давления (*Airway Pressure Release Ventilation* — APRV) с сохраненным компонентом спонтанного дыхания в комплексе с ранней физической активацией и реабилитацией. Режим APRV способствует вентиляции по принципу «открытых легких», согласно которой в акте дыхания участвует максимальное количество ранее ателектазированных альвеол [9]. Компонент спонтанного дыхания способствует улучшению вентиляционно-перфузионного отношения в нижнебазальных участках легких и устранению ателектазов. У больной наблюдалась ОДН по

1-му типу с выраженной гипоксемией и значительным снижением комплайенса легких. В 1-е сутки проводилась ИВЛ в режиме APRV без седативной терапии с целью сохранения компонента спонтанного дыхания со следующими параметрами вентиляции легких: T_в — 2,2 с; P_в — 33 см вод. ст.; T_н — 0,5 с; P_н — 2 см вод. ст.; FiO₂ — 100 %. Через 10 ч с момента поступления: FiO₂ — 60 %; PaCO₂ — 48,6 мм рт. ст.; PaO₂ — 75,6 мм рт. ст.; SaO₂ — 96,7 %. Динамика параметров вентиляции и газов артериальной крови представлена в табл. 2.

По стабилизации состояния решено перейти к методике «растягивай и снижай». По мере увеличения PaO₂ и стабилизации PaCO₂ снижалось P_в и увеличивалось T_в. На 10-е сутки по данным лучевых методов диагностики сохранялась выраженная двусторонняя инфильтрация в легких (рис. 2, 3). На вентиляции с параметрами P_в — 15 см вод. ст., T_в — 3,0 с, P_н — 2 см вод. ст., T_н — 0,5 с, FiO₂ — 50 %, PaO₂ / FiO₂ — 337 больная экстубирована и переведена на неинвазивную ИВЛ.

При ранней физической активизации и реабилитации снижается риск развития полинейропатии критических состояний, которая является предиктором неблагоприятного исхода. Она также способствует улучшению дренажной функции легких, что снижает риск вторичной внутрибольничной инфекции. Для пациентки была разработана индивидуальная программа реабилитации.

На 2-е сутки пребывания в АРО после стабилизации состояния пациентке на ИВЛ был проведен лимфодренажный массаж нижних конечностей, легких, вибрационные техники в области груди, проведена полуортостатическая проба (табл. 3); т. к. проба была расценена как неудовлетворительная, принято решение проводить мероприятия по повышению толерантности пациент-



Рис. 2. РГ ОГК больной Ц. 43 лет от 15.05.15
Figure 2. Chest X-ray of the patient Ts., 43 years of age, May 15, 2015

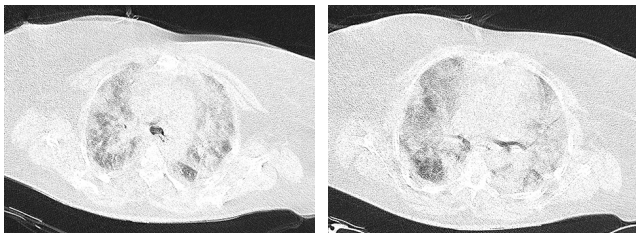


Рис. 3. Компьютерная томограмма ОГК больной Ц. 43 лет от 15.05.15
Figure 3. The chest CT scans of the patient Ts., 43 years of age, May 15, 2015

ки к физическим нагрузкам. Применялись пассивные и пассивно-активные упражнения.

На 3-и сутки в положении Симса удалось выполнить постуральный дренаж в комплексе с вибрационным массажем спины и верхних конечностей. Повторно была проведена полуортостатическая проба (см. табл. 3), результаты пробы расценены как удовлетворительные.

С 4-х суток пребывания в АРО начата активная мобилизация пациентки. В положении Фаулера были добавлены активные упражнения с использованием отягощения в виде гимнастического эспандера. Проводились мероприятия, направленные на улучшение эмоционально-когнитивной сферы (чтение книг, прослушивание музыки, эрготерапия) (рис. 4). На 5-е сутки с помощью реабилитолога и реаниматолога пациентка смогла совершить несколько шагов возле постели, находясь на аппарате ИВЛ. После экстубации пациентка каждый день совершала пешие прогулки по палате и коридору АРО под контролем ЧСС, АД, SaO₂, занималась дыхательной гимнастикой (диафрагмальное дыхание, дыхание с сопротивлением), выполняла физические упражнения (рис. 5). Занятия с инструктором по реабилитации носили системный характер и продолжались до выписки пациентки из стационара. На 17-е сутки больная переведена в отделение пульмонологии (см. рис. 6). На 21-е сутки больная в удовлетворительном состоянии выписана из стационара (см. рис. 7).

Заключение

Пандемический грипп А / H1N1 часто сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью, которая является основной причиной летальных исходов, поэтому при максимально быстром переводе в стационар IV уровня, где есть возможность мультидисциплинарного подхода, выживаемость повышается. ИВЛ с правильно подобранными параметрами позволяет поддерживать уровень оксигенации крови на приемлемом уровне. Согласно концепции «открытых легких» при тяжелом поражении используется режим APRV, позволяющий поддерживать РЕЕР в дыхательных путях на достаточно высоком уровне и в комплексе с компонентом спонтанного дыхания

Таблица 3
Результаты полуортостатической пробы
Table 3
Results of semi-orthostatic test

Показатель	В покое (положение лежа на спине)	По окончании 1-й минуты вертикализации (положение сидя со спущенными ногами)
На 2-е сутки пребывания в АРО		
ЧСС, в минуту	78	89
АД, мм рт. ст.	125 / 75	164 / 82
На 4-е сутки пребывания в АРО		
ЧСС, в минуту	75	81
АД, мм рт. ст.	132 / 70	140 / 73

удерживать альвеолы в открытом состоянии. При периодических коротких фазах сброса давления улучшается элиминация СО₂ и исключается возможность баротравмы. При ранней активизации пациентов снижается риск развития полинейропатии критических состояний и присоединения вторичной инфекции.

Конфликт интересов отсутствует.
There is no conflict of interest.



Рис. 4. Ранняя реабилитация больной Ц. 43 лет на 4-е сутки пребывания в АРО
Figure 4. Early rehabilitation period of the patient Ts., 43 years of age (the 4th day of treatment in ICU)



Рис. 5. Ранняя реабилитация больной Ц. 43 лет на 10-е сутки пребывания в АРО
Figure 5. Early rehabilitation period of the patient Ts., 43 years of age (the 10th day of treatment in ICU)



Рис. 6. РГ ОГК больной Ц, 43 лет от 22.05.15
Figure 6. Chest X-ray of the patient Ts., 43 years of age, May 22, 2015

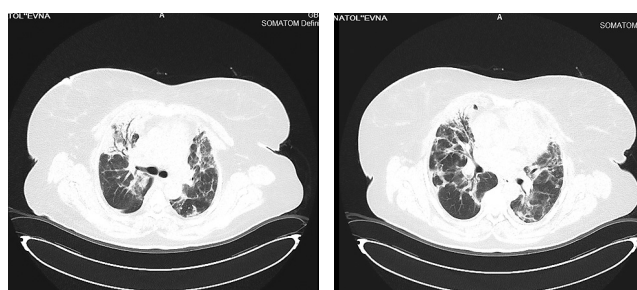


Рис. 7. Компьютерная томограмма ОГК больной Ц, 43 лет от 26.05.15
Figure 7. The chest CT scans of the patient Ts., 43 years of age, May 26, 2015

Литература

1. Transcript of virtual press conference with Dr Keiji Fukuda, Assistant Director-General ad Interim for Health Security and Environment, WHO. Jul. 7, 2009. http://www.who.int/media-centre/Pandemic_h1n1_presstranscript_2009_07_07.pdf
2. Interim Novel Influenza A / H1N1 Guidance for Cruise Ships. Centers for Disease Control and Prevention. Aug. 5, 2009. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/cruiseships.html>
3. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A / H1N1 infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (1): 72–79.
4. Clinical features of severe cases of pandemic influenza. WHO. Oct. 16, 2009. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features_20091016/en/
5. Jain S., Benoit S.R., Skarbinski J. et al. Pneumonia was a common complication among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A / H1N1 [pH1N1] in the United States in 2009. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (9): 1221–1229.
6. World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. *Пульмонология.* 2014; 5: 11–19.
8. Кулен Р., Гуттманн Й., Россент Р. Новые методы вспомогательной вентиляции легких. М.: Медицина; 2004.
9. Горячев А.С., Савин И.А. Основы ИВЛ. М.: ООО «МД»; 2013.

Поступила 09.02.16

УДК [616.98:578.832.1]-06:616.24-002-036.86

References

1. Transcript of virtual press conference with Dr Keiji Fukuda, Assistant Director-General ad Interim for Health Security and Environment, WHO. Jul. 7, 2009. http://www.who.int/media-centre/Pandemic_h1n1_presstranscript_2009_07_07.pdf
2. Interim Novel Influenza A / H1N1 Guidance for Cruise Ships. Centers for Disease Control and Prevention. Aug. 5, 2009. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/cruiseships.html>
3. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A / H1N1 infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (1): 72–79.
4. Clinical features of severe cases of pandemic influenza. WHO. Oct. 16, 2009. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features_20091016/en/
5. Jain S., Benoit S.R., Skarbinski J. et al. Pneumonia was a common complication among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A / H1N1 [pH1N1] in the United States in 2009. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (9): 1221–1229.
6. World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf
7. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L. et al. Federal clinical guideline of Russian Respiratory Society on diagnosis and treatment of severe influenza. *Pul'monologiya.* 2014; 5: 11–19 (in Russian).
8. Kuhlen R., Guttman J., Rossaint R. Novel methods of assisted ventilation. Moscow: Meditsina; 2004 (in Russian).
9. Goryachev A.S., Savin I.A. Basics of Mechanical Ventilation. Moscow: ООО «МД»; 2013 (in Russian).

Received February 09, 2016

UDC [616.98:578.832.1]-06:616.24-002-036.86

Информация об авторах

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Шульженко Лариса Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru

Шолин Иван Юрьевич – заведующий анестезиолого-реанимационным отделением № 8 ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В.Очаповского»; тел.: (905) 495-53-85; e-mail: Scholin.i@mail.ru

Эзугбая Бека Сысоевич – врач анестезиолого-реанимационного отделения № 8 ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В.Очаповского»; тел.: (967) 666-39-39; e-mail: ezugbaya.b.s@yandex.ru

Порханов Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой торакальной хирургии с курсом онкологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, член-корр. РАН, главврач ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В.Очаповского»; тел.: (861) 252-95-58; e-mail: vladimirporhanov@mail.ru

Author information

Bolotova Elena Valentinovna, MD, Professor at the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution «Kuban State Medical University», Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Shulzhenko Larisa Vladimirovna, MD, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution «Kuban State Medical University», Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru

Scholin Ivan Yur'evich, Head of Anesthesia and Emergency Department No. 8, State Institution «Prof. S.V.Ochapovskiy Territorial Clinical Hospital N1»; tel.: (905) 495-53-85; e-mail: Scholin.i@mail.ru

Ezugbaya Beka Sysoevich, Physician at Anesthesia and Emergency Department No. 8, State Institution «Prof. S.V.Ochapovskiy Territorial Clinical Hospital N1»; tel.: (967) 666-39-39; e-mail: ezugbaya.b.s@yandex.ru

Porkhanov Vladimir Alekseevich, MD, Professor, Head of Department of Thoracic Surgery and Oncology, State Institution «Kuban State Medical University», Healthcare Ministry of Russia; Associate Member of the Russian Science Academy; Chief Medical Officer of the State Institution «Prof. S.V.Ochapovskiy Territorial Clinical Hospital N1»; tel.: (861) 252-95-58; e-mail: vladimirporhanov@mail.ru

Редкое клиническое наблюдение аденокарциномы толстой кишки с метастазами в легкое у пациентки средних лет

В.А.Ахмедов¹, О.В.Гаус¹, Д.В.Петров²

1 – ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России: 644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, 12;

2 – БУЗОО «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.» Минздрава Омской области: 644112, Российская Федерация, Омск, ул. Перелета, 7

Резюме

Представленное клиническое наблюдение является редким казуистическим случаем метастатического поражения легких аденокарциномой ободочной кишки у пациентки 43 лет. Диагностическая сложность данного клинического случая обусловлена практически полным отсутствием у пациентки клинических симптомов со стороны бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта, а также отсутствием каких-либо физикальных проявлений, указывающих на вовлечение данных органов и систем, что не позволяло даже заподозрить наличие патологического процесса. Своевременное плановое проведение флюорографического обследования органов грудной клетки явилось отправным пунктом диагностического процесса, по результатам которого был диагностирован рак толстой кишки с метастазами в легкие.

Ключевые слова: клиническое наблюдение, случай, аденокарцинома ободочной кишки, метастазы в легкие.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-113-115

A rare case of colonic adenocarcinoma with metastasis to the lung in a middle-aged female patient

V.A.Akhmedov¹, O.V.Gaus¹, D.V.Petrov²

1 – Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 12, Lenina str., Omsk, 644043, Russia;

2 – City Clinical Hospital No 1: 7, Pereleta str., Omsk, 644112, Russia

Summary

A rare case of colonic adenocarcinoma with metastatic lung lesion in a female patient of 43 years old is reported in the article. The diagnostic difficulty of this case was due to absolute lack of both respiratory and gastrointestinal clinical symptoms and signs. Timely scheduled chest fluorographic examination was the starting point of the diagnostic work-up resulted in diagnosis of colon cancer with metastasis to the lungs.

Key words: clinical case, colon adenocarcinoma, lung metastasis.

Согласно литературным данным, рак толстой кишки занимает 3–4-е место в структуре общей онкологической заболеваемости, а число пациентов с запущенными формами достигает 70 % [1].

В мире ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев колоректального рака (КР), у 50 % наступает летальный исход. Данная локализация рака составляет 15 % всех первично диагностированных опухолей всех локализаций [1]. Характерным для КР является тенденция его заметного «постарения». Около 85 % случаев КР приходится на возраст старше 55 лет [2]. Описаны редкие случаи метастазов КР в печень, кости, головной мозг, костный мозг у пациентов пожилого возраста [3, 4]. Метастазирование КР в легкие у пациентов средних лет представляют собой казуистическое наблюдение. Приводится клиническое наблюдение подобного случая.

Пациентка Е. 43 лет обратилась на прием к пульмонологу БУЗОО «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.» Минздрава Омской области (Омск) 20.04.15.

На момент осмотра жалоб не предъявляла. Аппетит сохранен, масса тела стабильная, стул регулярный, кал оформленный, без видимых примесей.

Из данных анамнеза заболевания. Считает себя больной с апреля 2015 г., когда при плановом флюорографическом осмотре были выявлены двусторонние интерстициальные изменения в легких, после чего была выполнена обзорная рентгенография органов

грудной клетки (ОГК) в прямой проекции, где выявлялись двусторонние интерстициальные изменения, единичные очаговые изменения с обеих сторон; увеличения внутригрудных лимфатических узлов не отмечено (рис. 1).

Общеклинические анализы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ мочи) — в пределах референсных значений. После консультации пульмонолога пациентке рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК, бронхоскопии, плановая консультация фтизиатра.



Рис. 1. Обзорная рентгенография легких пациентки Е.
Figure 1. Chest X-ray of the patient E.

При проведении МСКТ ОГК указанные рентгенологические изменения были подтверждены, в заключении описаны КТ-признаки интерстициального заболевания легких, лимфангоита, саркоидоза? (рис. 2А, В).

При проведении бронхоскопии выявлены признаки эндобронхита I степени интенсивности воспаления, взяты смывы на кислотоустойчивые микобактерии и атипичные клетки, которые при цитологическом исследовании не были обнаружены. Пациентка была консультирована фтизиатром, данных за туберкулез органов дыхания не получено.

Далее больная была осмотрена торакальным хирургом, которому было рекомендовано проведение биопсии легкого.

Выполнена видеоторакоскопия справа, биопсия верхней и нижней долей правого легкого и прилежащей плевры. Послеоперационный период протекал без осложнений, на 7-е сутки получены результаты гистологического исследования биоптатов: в ткани легких обнаружены признаки метастатического поражения опухолью толстой кишки — аденокарцинома умеренной степени дифференцировки (рис. 3). Для поиска возможной причины первичного источника опухоли рекомендовано выполнение фиброколоноскопии и консультация онколога.

По результатам фиброколоноскопии в нисходящей ободочной кишке визуализировалось образование размерами 4–5 см, на широком основании, без изъязвлений и признаков кровоточивости, не обтурирующее просвет кишки (рис. 4). По результатам морфологического исследования биоптата — признаки умеренно дифференцированной аденокарциномы (рис. 5).

Из данных анамнеза жизни: туберкулез, вирусный гепатит, венерические инфекции отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Операции, гемотрансфузии отрицает. У отца рак — полипоз толстой кишки.

На момент осмотра: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Видимые слизистые оболочки не изменены. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

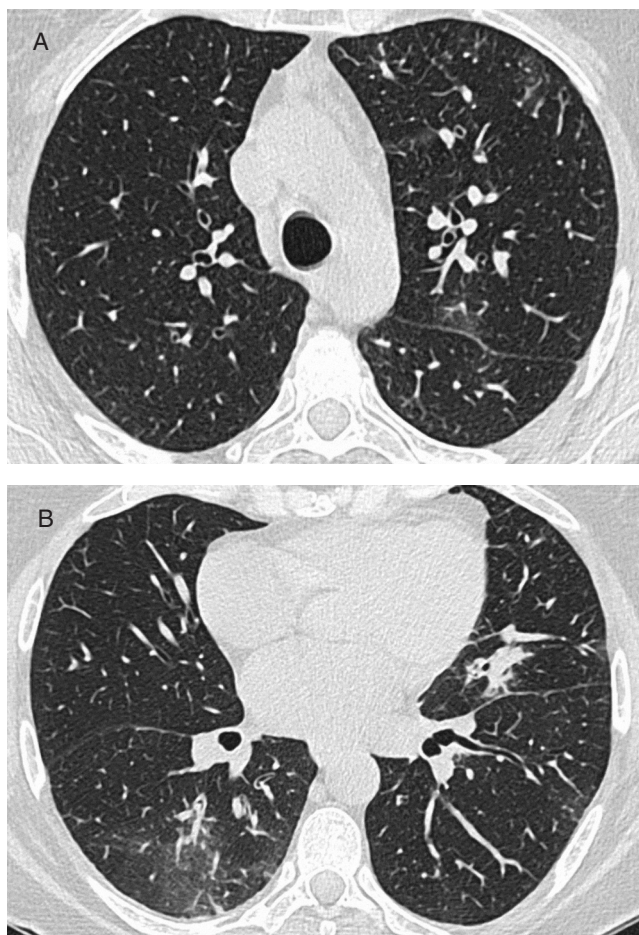


Рис. 2. МСКТ ОГК пациентки Е.
Figure 2. Multispiral computed tomography of the lung of the patient E.

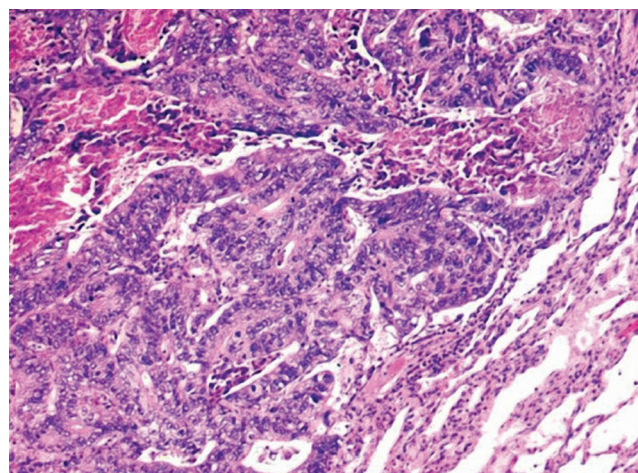


Рис. 3. Биоптат ткани легкого: признаки метастатического поражения опухолью толстой кишки — аденокарцинома умеренной степени дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином
Figure 3. Lung tissue biopsy: metastatic lesion from moderately differentiated colon adenocarcinoma. Hematoxylin and eosin staining

Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика кишечника сохранена. Симптом поколачивания в поясничной области отрицательный. Отеков нет.

Диагноз: рак нисходящей ободочной кишки. Метастазы рака в легких. Раковый лимфангоит T2N0M1.

Рекомендовано: срочная госпитализация и лечение в условиях онкологического стационара.

Как видно из представленного наблюдения, отмечается указание на наличие в анамнезе у отца пациентки полипоза толстой кишки. Из всех онкологических заболеваний наиболее часто случаи наследственных форм встречаются именно при КР, достигая 20–30 % [5]. При этом 5 % этих случаев ассоциированы с полиморфизмом генов. За развитие семейного аденоматозного полипоза кишечника — состояния, предрасполагающего к развитию КР — наиболее часто несет ответственность ген *mut Y Homolog (MUTYH)* [6]. Развитие в будущем генетических методов исследования позволит проводить у таких пациентов ранний скрининг выявления риска КР.

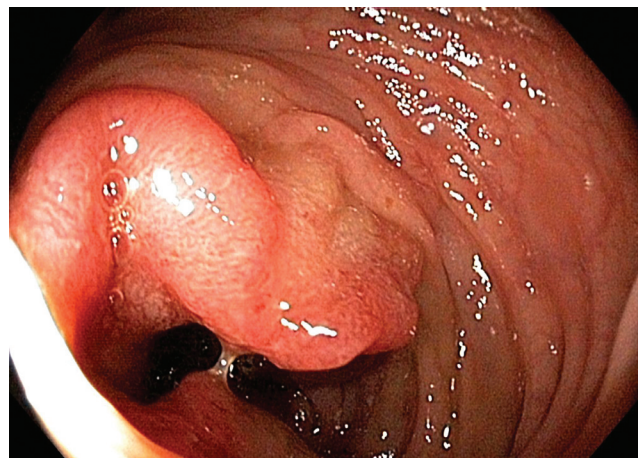


Рис. 4. Образование на широком основании, размерами 4–5 см, без изъязвлений и признаков кровоточивости, не обтурирующее просвет кишки по результатам фиброколоноскопии
Figure 4. A sessile tumor of 4–5 cm in size without ulceration and bleeding, not obstructing the colon lumen according to fibrocolonoscopy

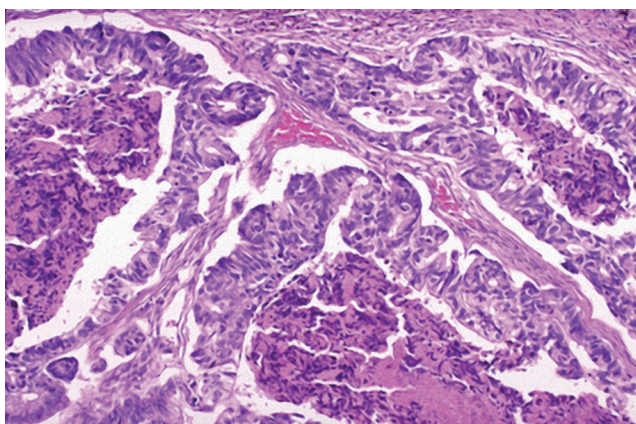


Рис. 5. Биоптат ткани кишечника: признаки аденокарциномы толстой кишки умеренной степени дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 5. Colon biopsy: moderately differentiated colon adenocarcinoma. Hematoxylin and eosin staining

Заключение

Представленное клиническое наблюдение является редким казуистическим случаем метастатического поражения легких аденокарциномой ободочной кишки у пациентки средних лет. Диагностическая сложность данного клинического случая обусловлена практически полным отсутствием у пациентки клинических симптомов со стороны бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта, а также отсутствием каких-либо физических проявлений, указывающих на вовлечение данных органов и систем, что не позволяло даже заподозрить наличие патологического процесса.

Своевременное плановое проведение флюорографического обследования ОГК явилось отправным пунктом диагностического процесса, по результатам которого был диагностирован рак толстой кишки с метастазами в легкие и формированием ракового лимфангоита.

Представленное клиническое наблюдение позволит врачам-пульмонологам иметь в виду возможность возникновения подобных ситуаций в клинической практике и более тщательно обследовать пациентов на предмет раннего выявления КР при наличии неидентифицированных признаков интерстициального заболевания легких по результатам лучевых методов диагностики.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.
Прозрачность исследования. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

The authors do not have conflict of interest. This study was not sponsored. The investigators are fully responsible for preparing the final version of the manuscript for publication. All authors participated in development of the concept and the design of the study and in writing the

manuscript. The final version of the manuscript was approved by all the authors. The authors did not received fee for the study.

Литература

1. Аксель Е.М., Барулина Н.М. Колоректальный рак (заболеваемость, смертность, социально-экономический ущерб). *Российский онкологический журнал*. 1999; 6: 40–46.
2. Dunlop M. Colorectal cancer. *Br. Med. J.* 1997; 314: 1882–1885.
3. Денисенко В.Л., Гаин Ю.М. Осложнения колоректального рака: проблемы и перспективы. *Новости хирургии*. 2011; 19 (1): 103–111.
4. Тимофеев Ю.М., Марфуттов В.В. Редкое наблюдение метастазирования рака ободочной кишки в костный мозг. *Онкологическая колопроктология*. 2011; 1: 52–53.
5. Jaspersen K.W., Tuohy T.M., Neklason D.W., Burt R.W. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138: 2044–2058.
6. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65: 87–108.

Поступила 13.10.15

УДК 616.345-006.65-033.2:611.24

References

1. Aksel' E.M., Barulina N.M. Colorectal cancer: morbidity, mortality and social burden. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 1999; 6: 40–46 (in Russian).
2. Dunlop M. Colorectal cancer. *Br. Med. J.* 1997; 314: 1882–1885.
3. Denisenko V.L., Gain Yu.M. Complications of colorectal cancer: problems and perspectives. *Novosti khirurgii*. 2011; 19 (1): 103–111 (in Russian).
4. Timofeev Yu.M., Marfutov V.V. A rare case of transverse colonic metastasis to the bone marrow. *Onkologicheskaya koloproktologiya*. 2011; 1: 52–53 (in Russian).
5. Jaspersen K.W., Tuohy T.M., Neklason D.W., Burt R.W. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138: 2044–2058.
6. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65: 87–108.

Received October 13, 2015

UDC 616.345-006.65-033.2:611.24

Информация об авторах

Ахмедов Вадим Адильевич – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел.: (3812) 56-14-42; e-mail: v_akhmedov@mail.ru

Гаус Ольга Владимировна – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3812) 56-14-42; e-mail: gaus_olga@bk.ru

Петров Дмитрий Владимирович – врач-пульмонолог пульмонологического отделения БУЗ ОО «Городская клиническая больница № 1»; тел.: (3812) 73-13-09; e-mail: dmitripetrov@bk.ru

Author information

Akhmedov Vadim Adil'evich, MD, Professor at Department of General Internal Medicine and Occupational Diseases, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 56-14-42; e-mail: v_akhmedov@mail.ru

Gaus Olga Vladimirovna, Assistant Lecturer at Department of General Internal Medicine and Occupational Diseases, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 56-14-42; e-mail: gaus_olga@bk.ru

Petrov Dmitriy Vladimirovich, Pulmonologist of Pulmonology Department, City Clinical Hospital No. 1; tel.: (3812) 73-13-09; e-mail: dmitripetrov@bk.ru

Больные в больнице*

Dr. E.S.Botkin

Patients in a hospital

Милостивые государи! Перейдя на III курс, где вам предстояло сведения, почерпнутые на первых двух курсах, принести к постели больного человека и, изучая болезни его и способы борьбы с ними, присутствовать при всех ужасах, которыми они сопровождаются, вы, естественно, должны были интересоваться вопросом, как вам подойти к этим больным и как вам с ними обходиться. Правда, вряд ли хоть кому-нибудь из вас не приходилось видеть больных раньше у себя в семье или среди друзей и товарищей, но один больной или целое скопище их — это две совершенно разных величины. И я видел и болезнь, и смерть много раньше, чем в первый раз попал в больничную палату, а тем не менее я до сих пор не могу забыть то тяжелое впечатление, которое произвел на меня вид ряда худых, бледных, измученных лиц, уныло выглядывавших из-под своих одинаковых серых одеял. Все ощущения, переживаемые новичком в анатомическом зале, бледнеют перед видом массового страдания живого человека...

Теперь многие из вас уже, наверное, сами прочувствовали это, так как вы все успели, конечно, перебывать в палатах. Да и на вопрос, как подойти к больным и как с ними обходиться, вы уже имели, несомненно, обстоятельные ответы в тех клиниках, в которых вы занимаетесь. Если же я все-таки позволяю себе вернуться к нему, то только потому, что приглашаю вас наблюдать больных и в больнице.

Строго говоря, клиника — та же больница, и если мы обратимся к греческому языку, который дал нам слово «клиника» от *κλινω* — «лежу», то увидим, что оно вместе с подразумеваемым при нем словом «дом» — *οικια*, т. е. *η κλινηχη οικια* — «дом, в котором лежат», есть, собственно, синоним слова «больница». Конечно, клиника — та же больница, но едва ли не всякому поступающему в нее известно и то, что клиника — такая больница, в которой учатся люди, и в которой, следовательно, лечащийся обязан предоставлять свое больное тело на изучение целому ряду чужих для него людей. Правда, обязанность эта при том высокой степени человеческом отношении к больным, которым отличается русский врач, лишь

в исключительных случаях могла бы оказаться для них тягостной (да и в тех они от нее освобождаются), но пока они убедятся в этом и свыкнутся с мыслью о ней, больные нередко боятся ее.

Не то обыкновенная больница.

Сюда больной приходит как бы к себе: он заболел и нуждается в больничной койке, больничный сбор у него уплачен, и он идет в больницу предъявлять свои права на уход и лечение, отнюдь не собираясь поступаться ими ради чьего-либо интереса. Поступив в больницу, он чувствует себя дома, проникаясь сознанием, что не он здесь для кого-нибудь другого, а все остальные люди, кроме больных, существуют для него. И он совершенно прав: конечно, «больница — для больных», и этот девиз должен лечь в основу нашего отношения к ним.

Не думайте, однако, что строгость такого правила сколько-нибудь усложняет эти отношения: если вы только признаете права больного на покой и на распоряжение самим собой в пределах дозволенного, сообразно с его болезнью, вы никогда не встретите с его стороны отказа ни при желании применить какой-нибудь необычный способ исследования, ни при введении даже какого-нибудь ограничения в его образе жизни, которое потребовалось бы для какого-нибудь специального наблюдения. Напротив даже, если больной убедился, что вы сочувствуете ему, что вы искренно желаете помочь ему и действительно им озабочены, он принимает всю вашу возню около него за новые проявления все той же заботы о нем и бывает вам за это только благодарен. Со временем вы сами убедитесь в этом, а пока поверьте мне на слово и не смущайтесь, когда, засиживаясь у постели своих больных, вы услышите укор: «да пожалейте вы ваших больных, дайте им отдохнуть, ведь они ждут не дождутся, чтобы вы ушли»...

Нет никакого сомнения, что вначале, пока больные к вам не привыкли, они стесняются вашего присутствия в палате. Отчасти дрессированные до вас, отчасти из врожденного чувства деликатности они не позволяют себе при вас не только выйти из палаты, но даже не покинут кровати, в час обеда не станут есть, пока вы не подойдете к ним, в законный

* — Вступительная лекция, читанная в Военно-Медицинской Академии студентам III курса 18 октября 1897 г.; по материалам: Лекции приват-доцента Военно-Медицинской Академии Е.С.Боткина. Выпуск III. СПб: Общество православных врачей Санкт-Петербурга им. свт. Луки (Войно-Ясенецкого); 2014

для посетителей час — не впуская своих родных, словом, добровольно лишат себя всяких удобств и преимуществ, чтобы только не нарушить тишины и спокойствия, нужных для ваших занятий. Это совершенно правильно, и тишина вам действительно необходима для внимательного исследования. Но объективное исследование, подразумевая под ним даже не только постукивание и выслушивание, но и осмотр, и пальпацию, — лишь без применения различных новейших специальных методов — есть самая короткая часть во всем разборе больного, тогда как самая долгая и кропотливая — это расспросы и иногда, если это нужно, подробная запись всех добытых данных. Поэтому, сохраняя полнейшую тишину во время вашего исследования, больные стеснены лишь очень непродолжительное время, а в то время, когда вы сидите, записываете ваши наблюдения или расспрашиваете одного из больных, остальные ничем не мешают вам, если будут понемногу продолжать свои дела, выходить и входить, даже шепотом разговаривать между собою или с родными, словом, если жизнь палаты будет идти своим чередом.

Напротив даже, если хоть клочок из этой жизни будет проходить на ваших глазах, вы будете иметь возможность между делом подметить многое, что в противном случае ускользнуло бы от вашего внимания, но что вам крайне важно знать и ради расширения собственных сведений и опыта, и ради пользы самих больных. Начать с того, что вы увидите больных в их настоящем состоянии, а не в том виде, который они — сознательно или бессознательно — принимают для вас, заметите, кто из них храбрится перед вами, кто, наоборот, жалуется больше, чем следует. Это является совершенно естественным с их стороны, прямым следствием индивидуальных особенностей их характеров, так как и между ними бывают и оптимисты, и пессимисты. Конечно, в целом ряде случаев вы собственным исследованием можете легко проверить показания больного: если он говорит, что у него «отнялись» руки, а по вашей просьбе он двигает ими, — вы его проверили; если он говорит, что не может из-за боли согнуть колена, а при пассивном исполнении этого движения не проявляет особой болезненности, — вы его проверили; если он вам говорит, что желудок его исправен, а в оставленной для вас банке вы находите полужидкую массу, — вы его опять проверили; если он вам рассказывает, что ничего не ест, а в моче его вы находите достаточное количество хлоридов, — вы опять узнали объективную истину, но все же это далеко не всегда возможно. Между тем не для того, чтобы уличить больного в симуляции (хотя может и это случиться), нужно вам знать, например, действительно ли ему так больно, как он это показывает, а для того чтобы, руководствуясь его слишком субъективными показаниями, не поступить ему же во вред.

У вас лежит, например, больной, страдающий раком печени и действительно страдающий. Раз на операцию рассчитывать нельзя, вы, сознавая всю свою беспомощность перед беспощадным недугом,

отлично понимаете, что вам осталась только одна задача — облегчать эти страдания, которых вы обречены быть непременным свидетелем. Вы знаете также, что не в вашей воле ни удлинить, ни ускорить течение этой жестокой болезни и что предсказать длительность ее вы можете лишь приблизительно, и то тогда, когда она ближе к концу и уже успела показать скорость своего движения. Поэтому, мысленно распределив в известном последовательном порядке весь арсенал ваших болеутоляющих средств, вы поневоле начинаете с того, что скупитесь на них и дадите сперва менее сильные и такие, которые вы можете давать в течение более продолжительного времени. Теперь вам предстоит наблюдать, достигают ли ваши средства своей цели. Назначив, скажем, первое из них, вы ведь не ожидаете, что сразу уничтожили боль, которую совсем уничтожить нельзя, и больной действительно на другой день после вашего нового назначения продолжает на нее жаловаться. Но меньше ли болит у него, чем накануне, или так же? Когда вы подходите к больному, он, естественно, исполнен тяготой своих страданий; ведь каждый раз, что у него где-нибудь зашемит, он вспомнит о вас: «Вот надо доктору рассказать»; с раннего утра, когда вы еще спите, он уже ждет вашего прихода, считает часы и минуты, оставшиеся до него, и, дождавшись, не может, конечно, не излить своих жалоб в самых горьких словах; он, как и вчера, сидя, скорчившись на своей постели, поддерживая руками свой больной живот, покачивается из стороны в сторону и так же жалуется, что не мог спать, не мог даже лежать ни на спине, ни на боках. Вы действительно видели вчера, что он ни на минуту не мог прилечь за все время, что вы находились в палате, и сколько раз вам ни приходилось входить в нее, вы постоянно находили его в том же скорченном положении и слышали все те же стоны. Вы стараетесь успокоить больного, затем начинаете наблюдать и, занятый другими больными, нет-нет да и посмотрите в сторону «рака печени». Вдруг вы замечаете, что он перестал стонать, перестал качаться и сидит спокойно; еще попозже можете заметить, что он даже улегся на бок, а то, пожалуй, и заснул. Вы принимаете все эти хорошие признаки к сведению и, когда перед вашим окончательным уходом из палаты больной опять умоляет вас дать ему другое лекарство, от которого бы ему стало легче, вы уже в силах и вправе уговорить его потерпеть и с верой убеждаете, что завтра, когда он еще несколько раз повторит назначенное средство, ему станет от него лучше. На другой день и больной уже заметил улучшение: он мог спать, лежал на обоих боках и т. д.

Но пройдет еще день-другой и средство перестанет помогать; вы назначите другое, которое придется более или менее скоро сменить третьим и т. д.; словом, вы понемногу будете расходовать ваш запас, но лишь очень осмотрительно и медленно. Между тем, если бы вы поторопились менять ваши назначения по первому недовольству больного, вы очень скоро уперлись бы в триария, в подкожные впрыскивания морфия, которые вам не только прихо-

дилось бы все усиливать, но и учащать, чтобы не мучить больного еще и новыми страданиями, причиняемыми тоской по морфию.

Вы можете оказаться в таком положении не только при неизлечимых, но и при других длительных процессах, и при многих острых заболеваниях именно каждый раз, когда вы лишены возможности судить о ходе болезни по таким объективным данным, получаемым с помощью точной мерки, как, например, температура, пульс, вес, количество и качество мочи и пр., которые, словом, мы можем выразить числами. Вы сами легко себе представите, что если у вашего больного, положим, порок сердца и в настоящий момент вся беда его заключается в том, что деятельность его больного сердца расстроилась, наступило так называемое расстройство равновесия ее, расстройство компенсации, больной отекает, у него накопилась жидкость и в подкожной клетчатке, и в полости живота, может быть, даже и в плевральных полостях, и в легких, а вес его достиг совершенно ненормальных для него цифр, то, назначив лечение, имеющее целью вывести из организма всю эту застоявшуюся жидкость, вы, разумеется, с наибольшим интересом будете следить именно за падением веса больного, за количеством его мочи, за процентным содержанием в ней белка, за ее удельным весом и т. д., и часто вы, даже не глядя на больного, в состоянии будете с достоверностью сказать, хуже или лучше он себя чувствует и как ему дышится. Но представьте себе тоже сердечного больного, у которого, однако, расстройства компенсации нет, а болезнь выражается припадками так называемой грудной жабы, *anginae pectoris*, приступами жестоких болей, о которых зачастую он один только и знает. Откуда же можете вы узнать и о частоте этих приступов, и о продолжительности их, и о силе? Исключительно от самого больного. Между тем жалобы его часто так субъективны, что вы иной раз легко потерялись бы в них и не узнали бы, что больше всего облегчало его, если бы не подкрепляли своих данных длительным личным наблюдением.

Вы в таком же положении всюду, где первенствующую роль играют болевые ощущения. Возьмите хотя бы иные длительные формы ревматического поражения суставов, где и температура спадет, и опухоль опадет, а боль все держится — держится неделями, месяцами. Больной уже давно потерял мерку для своих улучшений и ухудшений, и только если вы его хорошо и близко наблюдали, вы не будете метаться от одного средства к другому, а с терпением и стойкостью будете держаться того, которое оказалось наиболее действительным.

Вы в таком же положении и во всех случаях, когда больной не может иметь ясного представления о своем состоянии, не говоря уже о тех, когда сознание его помрачено, и он сам совсем не судья своих ощущений.

Наконец, надо и уметь наблюдать за собой, и чем менее наблюдателен сам больной, тем более необходимо, чтобы врач обладал умением, искусством наблюдать. Приводить вам примеры, которые дока-

зывали бы, как можно повредить больному, пожившись, наоборот, на его оптимистическое отношение к своему здоровью, было бы излишним. Всякому известно, как опасно бывает иному больному слишком рано встать, слишком рано поесть или слишком рано выйти на воздух. Я уж не говорю про работу: так как огромное большинство ваших больных — народ рабочий, то у нас и установился обычай не выписывать больного, не узнав предварительно, куда он из больницы отправляется, собирается ли он сейчас же приняться за свою работу, и за какую именно, или он может отдохнуть у себя дома, или у кого-нибудь погостить, или даже уехать в деревню. Все эти домашние обстоятельства имеют огромное влияние на срок, в который вы решитесь уступить просьбе больного о выписке. Между тем причины, по которым больной просится у вас на выписку, бывают так же разнообразны, как разнообразна сама жизнь. То он боится место потерять, если еще дольше будет отсутствовать, то жена захворала и дети остались без присмотра, то попутчик оказался в деревню ехать, то домой спешить нужно, пока проехать можно, и т. д., и т. д. А иногда вам никаких объяснений не дают, желание больного выписаться является для вас совершенно неожиданным и непонятным, и только после долгих переговоров вам удается догадаться, что у больного была с кем-нибудь в больнице какая-нибудь неприятность, какая-нибудь мелочь, которая взволновала еще неокрепшего человека, но которую вы легко улаживаете и тем предупреждаете неосторожный шаг с его стороны. Часто случается, что больному просто надоедает больница, и он рвется на волю; в таких случаях приходится быть особенно осторожным, если только вы не убеждены сами в том, что ему пора выписаться. Помню такой случай. Полежал у меня больной с несколько затяжной формой инфлюэнцы, поправился и стал проситься домой; температура нормальная, аппетит хороший, отправления кишечника правильные, кашля никакого — отчего бы и не отпустить? Но не нравится мне настроение больного: не весел он, вял, молчалив, большею частью вижу его лежащим в постели... Я оттягиваю выписку, начинаю приставать, отчего он не весел, — он отрекается: «ничего» говорит; исследую его с головы до пят — ничего не нахожу, только придираюсь к тому, что при постукивании область тупого тона, который может быть приписан селезенке, больше нормальной. Проходит день, другой, и мой больной начинает жаловаться на боль в левом боку, дальше больше, температура переходит на подлихорадочные градусы, и у больного с левой стороны развивается сухой плеврит. Замечательно, что с появлением несколько возвышенной температуры и несомненных признаков плеврита настроение больного резко улучшилось сравнительно с тем временем, когда он еще только носил в себе болезнь в инкубационном периоде. Конечно, сухой плеврит — страдание не тяжелое, если можно исключить и заболевание в самом легком, и подозрение на туберкулез; конечно, люди нередко ходят с ним и несут даже свою службу, но никогда мы не можем

знать, во что развился бы даже и невинный сухой плеврит, если бы больной, прохворавший все-таки недели полторы-две, попал прямо из теплой благоустроенной больничной обстановки в буквальном смысле слова на улицу. Впоследствии мне пришлось убедиться, что моего больного ожидала именно такая перспектива.

Проверяя таким образом субъективные показания и жалобы больных собственным объективным наблюдением, вам еще строже приходится следить за самим собой. Каждому из вас, несомненно, известно, как легко увидеть то, что хочешь увидеть, как легко поверить тому, чему хочется верить, и как легко подыскать более или менее правдоподобные объяснения тому, чего, по нашему представлению, не должно или не может быть, явлению, которое, так сказать, не стоит в нашей программе. Врач должен постоянно помнить о возможности такого самовнушения и бояться его еще гораздо больше, чем ошибочности показания больного: если врач ошибется не в пользу больного, уступив его просьбам, он будет, конечно, мучиться, но если он сделает такую же ошибку вопреки просьбам больного, на основании собственной самонадеянности и самоуверенности, то она еще во много раз тяжелее ляжет на его душу. С другой стороны, отсутствие или недостаток объективности будет мешать ему находить истинное объяснение наблюдаемым фактам, будет мешать ему поучаться на собственных ошибках и приобретать спасительный опыт, ослепит его, сузит круг его мышления и сильно затормозит его медицинское развитие. И так, из сочетания собственных наблюдений с показаниями больного, должен выводить врач свои заключения.

Если для вас так важен рассказ больного, как бы субъективен он ни был, даже относительно того, что происходит на ваших глазах, то тем большее значение приобретает он тогда, когда нужно собрать сведения о том, что было с больным до поступления его под ваше наблюдение, когда вам нужно добыть так называемый анамнез. Получить обстоятельные и толковые сведения о прошлом от того контингента больных, с которыми нам преимущественно приходится иметь дело в больницах, т. е. от людей совершенно простых и необразованных, представляется задачей иногда очень нелегкой, кропотливой, требующей не только времени, как я уже упоминал вам, но и большого терпения. Больной человек охотно говорит о своей болезни, в чем, я думаю, и вы уже нередко имели случай убедиться, особенно с тех пор, как носите мундир Медицинской Академии, — но редкий говорит о ней толково. Больные, часто лечившиеся и перевидавшие немало докторов, станут закидывать вас, желая поддаться под ваш язык, различными названиями вроде катаров (особенно излюбленное выражение), малокровий, горячек и т. п.; другие, наоборот, в первый раз, может быть, попадающие на медицинский допрос, с неохотой будут отвечать на ряд ваших, по их мнению, совершенно пустых, ненужных, а иногда и неуместных вопросов; третьи, наконец, постараются рассказать вам

все с самого начала и с самыми мельчайшими подробностями. Эта последняя категория больных может казаться самой тяжелой, но я рекомендую ее вам как наиболее поучительную.

Никогда не обрывайте такого больного, пусть он вам действительно все расскажет, с самого начала, как он понимает и настоящие, и предшествующие свои страдания, пусть расскажет и о своих родных — и вы не только приобретете немало важных анамнестических данных, но можете услышать и о разных интересных терапевтических вмешательствах, либо народных, либо наших же врачебных, видоизмененных самой жизнью. Напротив даже, старайтесь, чтобы всякий больной разохотился рассказать вам все, что с ним бывало и что случилось теперь. Понятно, что в этих рассказах может быть и много лишнего, понятно, что иной рассказ мог бы тянуться не час, не два, а целый ряд часов, но если вам и придется укоротить его, вам нужно сделать это так, чтобы вы могли все-таки почерпнуть из него возможно больше важных для вашего больного сведений. Для этого вы должны руководить рассказом, должны направлять его, вам нужно уметь слушать. Умение слушать — это то драгоценное свойство, которое располагает к откровенности, которое заставляет чужих людей нести к вам свои заветные мечты и думы, которое заставляет их выкладывать перед вами свою душу. Вы спросите меня, как приобрести это умение? Для этого необходимо только одно условие: ваше сердечное участие к больному и искренний интерес к его рассказу. Если больной видит, что вы расспрашиваете его из действительного интереса к нему и к его судьбе, то и наименее словоохотливый не откажется поделиться с вами тем, что сам знает; он никогда не обидится, если вы перебьете его, так как ваш новый вопрос докажет ему, что вы слушаете его и хотите слышать еще больше; он всегда поверит вам, если вы скажете, что такая-то подробность не важна, и не подумает, что вы опускаете целый эпизод, которому он придавал значение, исключительно из желания поскорее от него отделаться, — словом, он будет иметь к вам доверие и потому с терпением ответит и на ряд вопросов, значение которых останется ему непонятным. А для этого ведь тоже нужно терпение, и иногда не меньшее, чем тому, кто расспрашивает. Подумайте, в самом деле, сколько различных вопросов вызывает такая обыденная жалоба, как: «болит голова». Головная боль головной боли рознь. Так, вам очень важно знать, болит ли вся голова или только часть ее, болит ли которая-нибудь половина головы или болит затылок, темя, лоб, всегда ли болит одно и то же место головы или это меняется, болит ли она целыми днями сплошь или только в известные часы суток, болит ли она одинаково сильно с утра и до ночи, или имеются часы, когда боль отходит, или когда, наоборот, она ухудшается, повторяются ли эти ухудшения либо улучшения каждый день в одно и то же время или в различное, когда придется, вообще болит ли голова каждый день или через день или то же с неправильными светлыми промежутками и т. д. Или больной скажет вам, например,

что у него понос, — это тоже не удовлетворит вас. Вам необходимо знать, как начался этот понос, действовал ли у больного перед тем желудок правильно или у него был запор, сделался ли понос вдруг или развился постепенно; вам необходимо знать и консистенцию испражнений, и вид их, и цвет, и число; нельзя упустить из внимания и время, когда они происходят, так как бывают поносы малярийного происхождения, в определенные часы и т. д.; все эти подробности будут иметь огромное значение при назначении того или другого лечения.

Так приходится разбирать каждый признак, каждое болезненное явление. Вот почему первый расспрос и является таким продолжительным. Но не жалейте этого труда и потраченного на него времени.

Ведь первый расспрос — это вместе с тем и ваше первое знакомство с больным; пусть же он сразу убедится, что все ему близкое вас затрагивает искренно, — это будет хороший фундамент для ваших взаимных отношений. Дальше, как мы уже видели, нам больше приходится самим смотреть и самим следить за всеми подробностями. Здесь, конечно, следует отложить в сторону всякую брезгливость и помнить, что никакое дело, даже самое на вид неприглядное, не может уронить достоинство врача, если он делает его ради пользы больного. Больные понимают это и ценят, а видя ваши хлопоты, охотно идут к вам на помощь. Они начинают сами внимательнее следить за собой и тотчас же доносят вам о различных переменах в своем состоянии, о новых явлениях и ощущениях. Они должны только чувствовать для этого свое право обо всем рассказать вам, обо всем попросить, со всем обратиться. Они должны быть уверены, что вы не отнесетесь без внимания ни к одной из мельчайших жалоб их; они должны видеть, что, подходя к их кровати, вы все равно что приходите к частному больному в дом, что пока вы около него,

вы всецело заняты им одним, как бы легко он ни был болен.

И не бойтесь избаловать их — именно в больнице для этого наименее подходящие условия: здесь, где в одной палате лежит ряд больных в самых разнообразных периодах болезни, больной более легкий всегда отлично сознает, что более тяжелые требуют в сравнении с ним гораздо больше внимания и ухода, и никогда не станет претендовать на то, что у них вы останавливаетесь по полчаса, а ему даете меньше десяти или пяти минут. Напротив, как только силы начинают к нему возвращаться, он уже старается сам помогать своим товарищам по несчастью, как помогали прежде ему, и с заботливостью прислуживает беспомощным. Наиболее тяжелый больной палаты составляет всегда центр внимания и забот всех остальных, и все больные с вами вместе следят за ним и берегут его. Эта общая забота еще больше связывает вас со всей палатой и всех жильцов ее между собою.

Раз приобретенное вами доверие больных переходит в искреннюю привязанность к вам, когда они убеждаются в вашем неизменно сердечном к ним отношении. Когда вы входите в палату, вас встречает радостное и приветливое настроение, вы чувствуете в ней бодрый и ясный дух; он тотчас же охватывает и вас, и вам поэтому легко его поддерживать. Эта бодрость духа в палате — драгоценное и сильное лекарство, которым вы нередко гораздо больше можете помочь, чем микстурами и порошками. Только сердце для этого нужно, только опять искреннее сердечное участие к больному человеку...

У вас еще непочатый край этого чувства — так не скупитесь же им, приучайтесь широкой рукой давать его тому, кому оно нужно, кому оно по праву принадлежит, и пойдемте все с любовью к больному человеку, чтобы вместе учиться, как быть ему полезными.

УДК 614. 2(091)
UDC 614. 2(091)

Георгий Викторович Трубников. К 85-летию со дня рождения

Georgiy V. Trubnikov. To the 85th birthday



Георгий Викторович Трубников родился в 1931 г. Получив в 1954 г. диплом Курского медицинского института, был направлен фтизиатром на целинные земли Казахстана, а по окончании клинической ординатуры Курского медицинского института с 1958 г. работал терапевтом в Орловской областной больнице. По завершении обучения в аспирантуре при Курском медицинском институте в 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1974 г. — докторскую. Г.В.Трубников с 1961 г. работает на кафедре факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета (АГМУ) — сначала в должности ассистента, с 1964 г. — доцента, с 1970 по 2003 г. — заведующего кафедрой, а затем — профессора кафедры.

Г.В.Трубников является почетным профессором Алтайского государственного медицинского университета (2004), с 1994 г. — действительным членом (академиком) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности; ему присвоены звания Заслуженного деятеля науки РФ (1996);

Отличника здравоохранения (1979), Отличника в области высшего образования (1985). Г.В.Трубников награжден медалью «За доблестный и самоотверженный труд по восстановлению хозяйства на временно оккупированной территории Курской области в период Великой Отечественной войны (1941–1945)»; Почетной грамотой Минздрава РСФСР (1984), почетным дипломом «За большой научный вклад в развитие пульмонологии в России и формирование пульмонологической службы» от Российского Респираторного общества, НИИ пульмонологии Росздрава (2005).

Под руководством Георгия Викторовича было выполнено 7 докторских и 22 кандидатских диссертации. Георгий Викторович — автор и соавтор более 540 работ, в том числе 2 изобретений, 15 методических рекомендаций для практического здравоохранения, 17 методических рекомендаций по учебному процессу, 16 монографий. Последняя монография «Редкие синдромы и случаи атипизма терапевтических заболеваний по материалам клиники за 50 лет» в 2013 г. была признана лучшим учебным пособием Алтайского государственного медицинского университета.

В 1985 г. по его предложению была организована Республиканская научно-практическая конференция «Новые методы диагностики и лечения инфекционных заболеваний легких», а в 1989 г. собран расширенный Пленум проблемной комиссии «Физиология и патология дыхания» СО АМН СССР и Правления Всесоюзного научного общества врачей-пульмологов «Актуальные вопросы реабилитации больных с патологией органов дыхания в регионе Сибири и Дальнего Востока».

В настоящее время Георгий Викторович Трубников является членом редакционных советов журналов «Пульмонология» (Москва), «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» (Благовещенск), «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» (Санкт-Петербург).

Георгий Викторович внес существенный вклад в формирование и совершенствование учебного процесса в АГМУ, создав школу ученых-пульмологов, преподавателей-клиницистов, успешно ведущих исследования по научной проблеме «Пульмонология» и учебный процесс по специальности «Терапия».

Сотрудники Алтайского государственного медицинского университета и редакционная коллегия журнала «Пульмонология» от души поздравляют Георгия Викторовича Трубникова с 85-летием и желают ему отличного здоровья, активного долголетия и воплощения творческих планов.

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Первая и единственная пневмококковая
конъюгированная вакцина для детей*
и взрослых

* от 2 месяцев

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти 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.

НАЗНАЧЕНИЕ: Профилактика пневмококковых заболеваний, включая инвазивные инфекции (в том числе менингит, бактериемию, сепсис), пневмонии и средние отиты, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни.

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 мес-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 во втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®
Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше
Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин 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 месяца независимо от массы тела ребенка с интервалом 1 месяц между дозами. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты
Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 были подтверждены для пожилых пациентов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ
3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Претензии потребителей направлять по адресу:

- 1) Представительство корпорации Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн, 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- 2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, Подольский район, 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

На правах рекламы
WRUPRAMO15025

ООО «Пфайзер», Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



**АНОРО Эллипта® - первый* комбинированный
бронходилататор длительного действия¹**



Для тех, кто забыл как легко дышать...

АНОРО ЭЛЛИПТА®
вилантерол/умеклидиния бромид

Дыши и днем, и ночью

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АНОРО ЭЛЛИПТА® №ЛП 002548 от 30.07.2014 г. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: вилантерол трифенатат + умеклидиния бромид. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Порошок для ингаляций дозированный. Каждая доставленная доза содержит 22 мкг + 55 мкг/доза, 22 мкг + 113 мкг/доза действующих веществ соответственно. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Препарат Аноро Эллипта® применяется в качестве поддерживающей бронхорасширяющей терапии, направленной на облегчение симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Препарат Аноро Эллипта® противопоказан: пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на белок молока или повышенную чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям в возрасте до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Следует назначать с осторожностью препарат пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Применение препарата Аноро Эллипта® у беременных женщин допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Аноро Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения. Препарат следует применять ежедневно в одно и то же время один раз в сутки. Рекомендуемая доза препарата Аноро Эллипта®: одна ингаляция 22 мкг + 55 мкг/доза один раз в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто: фарингит, кашель, запор, сухость во рту. Нечасто: фибрилляция предсердий, тахикардия. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка препаратом Аноро Эллипта® может вызывать развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата, включая известные нежелательные реакции, развивающиеся при воздействии антагонистов мускариновых рецепторов (например, сухость во рту, нарушения аккомодации и тахикардия) и признаки, наблюдаемые при передозировке другими бета2-агонистами (например, тремор, головная боль и тахикардия). В случае передозировки требуется симптоматическая терапия и, при необходимости, за больным обеспечивается соответствующее наблюдение. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Следует избегать одновременного применения неселективных и селективных бета-блокаторов (из-за их антагонизма действия), исключая случаи наличия веских оснований для их совместного применения. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом) следует соблюдать осторожность, так как существует возможность увеличения системной экспозиции вилантерола, что в свою очередь может привести к повышению риска развития нежелательных реакций. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Исследований по применению препарата Аноро Эллипта® у пациентов с бронхиальной астмой не проводилось, поэтому использовать указанный препарат для терапии в данной группе больных не рекомендуется. Не следует применять данный препарат для купирования острых симптомов, т.е. в качестве терапии неотложной помощи при остром эпизоде бронхоспазма. Как и при других видах ингаляционной терапии, применение препарата Аноро Эллипта® может вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может быть опасным для жизни. При развитии парадоксального бронхоспазма необходимо прекратить лечение препаратом, и при необходимости может быть назначена альтернативная терапия. ФОРМЫ ВЫПУСКА Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 55 мкг/доза, 22 мкг + 113 мкг/доза. По 30 доз в пластиковый ингалятор с корпусом светло-серого цвета, красной крышкой мундштука и счетчиком доз. УСЛОВИЯ ОТПУСКА По рецепту.

* Первый, зарегистрированный в России

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аноро Эллипта


Theravance

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трединг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте ru.safety@gsk.com RU/OTH/0041/14(1) 10.11.2015



На правах рекламы

Author index of articles published in the «Pulmonology» journal in 2015

Передовая статья

- Авдеев С.Н. см. Бобылев А.А.
 Аксенова Е.И. см. Воронина О.Л.
 Александрин В.А. см. Федосеев Г.Б.
 Амелина Е.Л. см. Воронина О.Л.
 Баранов А.А. см. Воронина О.Л.
 Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н.
 Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста3, 261
 Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Аксенова Е.И., Семенов А.Н., Лазарева А.В., Семькин С.Ю., Амелина Е.Л., Симонова О.И., Красовский С.А., Лукин В.Г., Баранов А.А., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л.
 Разнообразие и опасность *Achromobacter spp.*, поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом4, 389
 Гинцбург А.Л. см. Воронина О.Л.
 Дехнич Н.Н. см. Бобылев А.А.
 Козлов Р.С. см. Бобылев А.А.
 Кочеткова Е.А. см. Угай Л.Г.
 Красовский С.А. см. Воронина О.Л.
 Крякунов К.Н. см. Федосеев Г.Б.
 Кунда М.С. см. Воронина О.Л.
 Лазарева А.В. см. Воронина О.Л.
 Лукин В.Г. см. Воронина О.Л.
 Майстровская Ю.В. см. Угай Л.Г.
 Невзорова В.А. см. Угай Л.Г.
 Рачина С.А. см. Бобылев А.А.
 Рыжова Н.Н. см. Воронина О.Л.
 Семенов А.Н. см. Воронина О.Л.
 Семькин С.Ю. см. Воронина О.Л.
 Симонова О.И. см. Воронина О.Л.
 Трофимов В.И. см. Федосеев Г.Б.
 Угай Л.Г., Невзорова В.А., Кочеткова Е.А., Майстровская Ю.В., Шмыков А.В.
 Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани5, 517
 Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н.
 В поисках истины: что такое бронхиальная астма?1, 5
 Филиппова Н.А. см. Федосеев Г.Б.
 Чучалин А.Г. см. Воронина О.Л.
 Чучалин А.Г.
 Инновационные лекарственные средства XXI века6, 645
 Чучалин А.Г.
 Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века2, 133
 Шапорова Н.Л. см. Федосеев Г.Б.
 Шмыков А.В. см. Угай Л.Г.

Клинические рекомендации

- Авдеев С.Н. см. Чучалин А.Г.
 Айсанов З.Р. см. Чучалин А.Г.
 Архипов В.В. см. Чучалин А.Г.
 Белевский А.С. см. Чучалин А.Г.
 Ингаляционные провокационные тесты для диагностики профессиональной бронхиальной

астмы: рекомендации Европейского респираторного общества1, 19
 Международные клинические рекомендации для практических врачей подиагностике и лечению облитерирующего бронхита4, 403

Ненашева Н.М. см. Чучалин А.Г.

- Оценка физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких: рекомендации Европейского респираторного общества3, 277
 Тромбоземболия легочной артерии: клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (2014)5, 525
 Тромбоземболия легочной артерии: клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (2014). Окончание6, 649
 Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Ненашева Н.М. от лица Российского респираторного общества
 Согласованные рекомендации по применению антихолинэргического препарата длительного действия тiotропия в терапии бронхиальной астмы2, 143

Оригинальные исследования

- Авдеев С.Н. см. Гайнитдинова В.В.
 Агеева Т.С. см. Тетенов Ф.Ф.
 Александрова Е.Н. см. Наумцева М.С.
 Антипушина Д.Н. см. Савушкина О.И.
 Антонов В.Н. см. Игнатова Г.Л.
 Аристов А.И. см. Савченко А.А.
 Ариэль Б.М. см. Криштафович А.А.
 Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепынина Ю.С., Хрячкова О.Н., Каган Е.С., Барбараиш О.Л.
 Комплексная оценка респираторного статуса пациентов с ишемической болезнью сердца перед проведением планового коронарного шунтирования6, 704
 Барбараиш О.Л. см. Баздырев Е.Д.
 Белевский А.С. см. Мещерякова Н.Н.
 Белов Б.С. см. Наумцева М.С.
 Белоглазов В.А., Попенко Ю.О., Гордиенко А.И.
 Эффективность применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комплексной терапии больных с перекрестным синдромом бронхиальная астма / хроническая обструктивная болезнь легких (*overlap-синдром*)3, 327
 Биличенко Т.Н. см. Иванова Е.В.
 Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Тубекова М.А., Якутлова И.Л., Вознесенский Н.А., Хаптваева Г.Э.
 Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди студентов медицинского вуза1, 68
 Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Умнягина И.А.
 Цитокиновый профиль сыворотки крови при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни и его ассоциация с другими маркерами воспалительного процесса5, 566
 Бодрова Т.Н. см. Тетенов Ф.Ф.
 Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А.
 Анализ дефектов оказания лечебно-диагностической помощи больным, умершим от внебольничной пневмонии в Краснодарском крае за 2014 г.3, 298
 Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А.
 Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе1, 41

- Борисова О.Е. см. Стручков П.В.**
- Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Маткина Т.Н.**
Причина смерти — коморбидность ВИЧ-инфекции и туберкулеза4, 461
- Бородулина Е.А. см. Бородулин Б.Е.**
- Бочанова Е.Н. см. Гайгольник Т.В.**
- Будневский А.В., Чернов А.В., Исаева Я.В., Малыш Е.Ю.**
Клиническая эффективность применения комплексной программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом4, 447
- Букреева Е.Б. см. Буланова А.А.**
- Букреева Е.Б. см. Геренг Е.А.**
- Буланова А.А., Букреева Е.Б., Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю.**
Диагностика хронической обструктивной болезни легких с помощью оптико-акустического газоанализа1, 45
- Бурдинская Е.Н. см. Чучалин А.Г.**
- Бурдули Н.М., Габуева А.А.**
Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных внебольничной пневмонией с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения крови2, 196
- Васильева Л.В. см. Никитин В.А.**
- Вдоушкина Е.С. см. Бородулин Б.Е.**
- Вершинина М.В., Гринберг Л.М., Нечаева Г.И., Филатова А.С., Неретин А.В., Хоменя А.А., Говорова С.Е.**
Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: клинко-морфологические параллели3, 340
- Виноградов К.А. см. Наркевич А.Н.**
- Вознесенский Н.А. см. Биличенко Т.Н.**
- Володич О.С. см. Кирюхина Л.Д.**
- Волчков В.А. см. Золотницкая В.П.**
- Габуева А.А. см. Бурдули Н.М.**
- Гаврилов П.В. см. Кирюхина Л.Д.**
- Гайгольник Т.В., Демко И.В., Бочанова Е.Н., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А.**
Фармакоэкономическая оценка терапии обострения хронической обструктивной болезни легких в крупном стационаре Красноярск3, 320
- Гаймоленко И.Н. см. Панченко А.С.**
- Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н.**
Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией1, 50
- Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Шарафутдинова Л.А., Губайдуллина Р.Я.**
Диагностическая и прогностическая ценность N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией6, 693
- Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Букреева Е.Б., Кремис И.С.**
Особенности слизистой оболочки бронхов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких3, 357
- Говорин А.В. см. Романова Е.Н.**
- Говорова С.Е. см. Вершинина М.В.**
- Гордеева Н.В. см. Гайгольник Т.В.**
- Гордиенко А.И. см. Белоглазов В.А.**
- Гостева Е.В. см. Никитин В.А.**
- Гринберг Л.М. см. Вершинина М.В.**
- Гринштейн Ю.И. см. Савченко А.А.**
- Гришаев С.Л. см. Иванов В.В.**
- Губайдуллина Р.Я. см. Гайнитдинова В.В.**
- Гулевич М.П. см. Чучалин А.Г.**
- Данилевская О.В., Лесняк В.Н., Сорокина А.В., Сотникова А.Г.**
Оценка метода конфокальной лазерной эндомикроскопии для диагностики альвеолярного протеиноза1, 33
- Данцев В.В. см. Иванов В.В.**
- Двораковская И.В., Золотницкая В.П., Нутфуллина Г.М., Лебедева Е.С., Кузубова Н.А.**
Влияние ангиопротекторов на морфологические изменения в легких на модели хронической обструктивной болезни легких2, 157
- Демко И.В. см. Гайгольник Т.В.**
- Демко И.В. см. Соловьева И.А.**
- Демура С.А., Коган Е.А., Пауков В.С.**
Патологическая репарация в зонах ниш стволовых клеток респираторных отделов легкого при идиопатическом легочном фиброзе3, 350
- Дресвянкина Л.Б. см. Савченко А.А.**
- Дубоделова А.В. см. Тетенев Ф.Ф.**
- Елшин Н.Д. см. Чухловин А.Б.**
- Жестков А.В. см. Костинов М.П.**
- Зайцев А.А. см. Савушкина О.И.**
- Зеленкова З.А. см. Минеев В.Н.**
- Зильбер Э.К. см. Кирюхина Л.Д.**
- Золотницкая В.П. см. Двораковская И.В.**
- Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А.**
Динамика изменений кровообращения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом5, 553
- Иванов В.В., Харитонов М.А., Пугачев М.И., Данцев В.В., Гришаев С.Л.**
Лечебные эффекты вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку при внебольничной пневмонии2, 187
- Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г.**
Заболеваемость и смертность трудоспособного населения России по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг.3, 291
- Иванушкина А.В. см. Стручков П.В.**
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В.**
Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца3, 312
- Игнатьева А.В. см. Панченко А.С.**
- Исаева Я.В. см. Будневский А.В.**
- Ичинников Д. см. Одончимэг П.**
- Каган Е.С. см. Баздырев Е.Д.**
- Каличенко Н.А. см. Баздырев Е.Д.**
- Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И.**
Нерешенные вопросы диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений3, 363
- Каракина М.Л., Шеринев В.Н., Тузанкина И.А.**
Анализ генеалогических данных у взрослых с первичными иммунодефицитами2, 205
- Каратеев Д.Е. см. Наумцева М.С.**
- Карпухина О.В. см. Никитин В.А.**
- Кирюхина Л.Д., Гаврилов П.В., Михайлов Л.А., Володич О.С., Нефедова Н.Г., Зильбер Э.К., Яблонский П.К.**
Взаимосвязь функциональных нарушений респираторной системы со структурными изменениями в легких по данным компьютерной томографии у больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких5, 574
- Кистенев Ю.В. см. Буланова А.А.**
- Коган Е.А. см. Демура С.А.**
- Колосов В.П. см. Чучалин А.Г.**
- Коновалов В.К. см. Цеймах И.Я.**
- Корецкая Н.М. см. Наркевич А.Н.**

- Костинов М.П., Жестков А.В., Протасов А.Д., Костинова Т.А., Пахомов Д.В., Чебыкина А.В., Магаршак О.О.**
Сравнительный анализ динамики показателей качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин . . .2, 163
- Костинова Т.А. см. Костинов М.П.**
- Костюченко Г.И. см. Цеймах И.Я.**
- Крапошина А.Ю. см. Гайгольник Т.В.**
- Крапошина А.Ю. см. Соловьева И.А.**
- Кремис И.С. см. Геренг Е.А.**
- Криштафович А.А., Ариэль Б.М.**
Рентгенофункциональная характеристика мукоцилиарного клиренса в дыхательных путях . . .2, 199
- Кузовлев А.Н. см. Хубутия М.Ш.**
- Кузубова Н.А. см. Двораковская И.В.**
- Кузубова Н.А. см. Золотницкая В.П.**
- Кузубова Н.А. см. Чухловин А.Б.**
- Куликов А.Ю., Макарова Е.И.**
Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства Бретарис Дженуэйр в лечении хронической обструктивной болезни легких . . .6, 713
- Курганова О.П. см. Чучалин А.Г.**
- Лавренюк Н.А. см. Блинова Т.В.**
- Лебедева Е.С. см. Двораковская И.В.**
- Лесняк В.Н. см. Данилевская О.В.**
- Липская Н.А. см. Чучалин А.Г.**
- Лучихина Е.Л. см. Наумцева М.С.**
- Магаршак О.О. см. Костинов М.П.**
- Макарова Е.И. см. Куликов А.Ю.**
- Мальш Е.Ю. см. Будневский А.В.**
- Манаков Л.Г. см. Чучалин А.Г.**
- Маничев И.А. см. Стручков П.В.**
- Маткина Т.Н. см. Бородулин Б.Е.**
- Месько П.Е. см. Тетенев Ф.Ф.**
- Мещерякова Н.Н., Белевский А.С.**
Депрессивные изменения у больных хронической обструктивной болезнью легких и влияние на них методов легочной реабилитации . . .1, 64
- Минеев В.Н., Зеленкова З.А., Садовникова О.М.**
Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы . . .5, 593
- Михайлов Л.А. см. Кирюхина Л.Д.**
- Морозова Т.Е. см. Овчаренко С.И.**
- Морозова Т.И. см. Салина Т.Ю.**
- Муравьев Ю.В. см. Наумцева М.С.**
- Нариманян М.З. см. Петросян М.А.**
- Наркевич А.А. см. Наркевич А.Н.**
- Наркевич А.Н., Корещкая Н.М., Виноградов К.А., Наркевич А.А., Шадрин К.В.**
Анализ влияния социально-бытовых факторов на риск развития туберкулеза легких . . .4, 465
- Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Тарасова Г.М., Новикова А.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В.**
Оценка клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом . . .6, 720
- Неретин А.В. см. Вершинина М.В.**
- Нерсисян З.Н. см. Овчаренко С.И.**
- Нефедова Н.Г. см. Кирюхина Л.Д.**
- Нечаева Г.И. см. Вершинина М.В.**
- Никитин В.А., Васильева Л.В., Титова Л.А.**
Применение в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких низкоинтенсивного лазерного излучения для стимуляции функции надпочечников у мужчин с гормональными нарушениями . . .5, 581
- Никитин В.А., Гостева Е.В., Пышнограева Л.В., Васильева Л.В.**
Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией . . .4, 440
- Никитин В.А., Карпущина О.В., Васильева Л.В.**
Антиоксидантный эффект амброксола при обострении хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением . . .2, 175
- Никифорова О.Ю. см. Буланова А.А.**
- Новиков А.А. см. Наумцева М.С.**
- Нутфуллина Г.М. см. Двораковская И.В.**
- Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е.**
Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции . . .5, 561
- Одончимэг П., Ичинноров Д., Сарантуя Ж., Тумур-Очир Ц., Чойжамц Г.**
Эффективность различных форм глюкокортикостероидной терапии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких . . .1, 58
- Онищенко Г.Г. см. Чучалин А.Г.**
- Павлова И.И. см. Чучалин А.Г.**
- Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Игнатьева А.В.**
Бронхолегочная дисплазия у детей: факторы риска и иммунобиохимические маркеры . . .1, 86
- Парамонова Н.С. см. Хоха Р.Н.**
- Пауков В.С. см. Демура С.А.**
- Пахомов Д.В. см. Костинов М.П.**
- Перельман Ю.М. см. Чучалин А.Г.**
- Перепелица А.А. см. Чучалин А.Г.**
- Петросян М.А., Товмасын Н.Т., Нариманян М.З.**
Структурно-функциональные показатели сердца у больных с синдромом обструктивного апноэ сна . . .6, 698
- Плешко Р.И. см. Геренг Е.А.**
- Поликутина О.М. см. Баздырев Е.Д.**
- Попенко Ю.О. см. Белоглазов В.А.**
- Порханов В.А. см. Болотова Е.В.**
- Потемкин А.В. см. Стручков П.В.**
- Протасов А.Д. см. Костинов М.П.**
- Пугачев М.И. см. Иванов В.В.**
- Пышнограева Л.В. см. Никитин В.А.**
- Родионова О.В. см. Игнатова Г.Л.**
- Романова Е.Н., Говорин А.В.**
Генетические особенности у больных гриппом А / H1N1 / 09, осложненным пневмонией . . .4, 425
- Савушкина О.И., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А.**
Роль комплексного исследования респираторной функции в выявлении вентилиционно-диффузионных нарушений у больных саркоидозом органов дыхания в многопрофильном военном стационаре . . .1, 82
- Савченко А.А., Гришштейн Ю.И., Дресвянкина Л.Б., Аристов А.И.**
Особенности взаимосвязей хемилюминесцентной и ферментативной активности нейтрофилов в крови у больных с разной степенью тяжести внебольничной пневмонии . . .6, 685
- Садовникова О.М. см. Минеев В.Н.**
- Салина Т.Ю., Морозова Т.И.**
FAS (CD95) антиген и продукция фактора некроза опухоли- α в периферической крови больных с разными клиническими проявлениями туберкулеза . . .4, 456
- Сарантуя Ж. см. Одончимэг П.**
- Слепынина Ю.С. см. Баздырев Е.Д.**
- Собко Е.А. см. Соловьева И.А.**
- Сокол И.Н. см. Цеймах И.Я.**

- Соловьева И.А. см. Гайгольник Т.В.
- Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В.
Значение остеопонтина в формировании
диастолической дисфункции правого желудочка
у больных атопической бронхиальной астмой3, 333
- Сорокина А.В. см. Данилевская О.В.
- Сотникова А.Г. см. Данилевская О.В.
- Страхова Л.А. см. Блинова Т.В.
- Стручков П.В., Борисова О.Е., Иванушкина А.В.,
Цека О.С., Потемкин А.В., Цека Е.О., Маничев И.А.,
Щербицкий В.Г.
О значении капнометрического исследования при
обследовании курящих лиц и больных с начальными
проявлениями хронической обструктивной
болезни легких2, 167
- Суходоло И.В. см. Геренз Е.А.
- Тарабрин Е.А. см. Хубутия М.Ш.
- Тарасова Г.М. см. Наумцева М.С.
- Тезиков Н.Л. см. Чучалин А.Г.
- Тетенев К.Ф. см. Тетенев Ф.Ф.
- Тетенев Ф.Ф., Тетенев К.Ф., Агеева Т.С., Бодрова Т.Н.,
Дубоделова А.В., Месько П.Е.
Интегральная работа внутрилегочного источника
механической энергии у здоровых людей и при
обструктивных заболеваниях легких5, 586
- Титова Л.А. см. Никитин В.А.
- Титова О.Н. см. Золотницкая В.П.
- Титова О.Н. см. Чухловин А.Б.
- Тишков А.В. см. Каменева М.Ю.
- Товмасын Н.Т. см. Петросян М.А.
- Трофимов В.И. см. Каменева М.Ю.
- Троценко О.Е. см. Чучалин А.Г.
- Тубекова М.А. см. Биличенко Т.Н.
- Тузанкина И.А. см. Каракина М.Л.
- Тумур-Очир Ц. см. Одончимэг П.
- Умнягина И.А. см. Блинова Т.В.
- Усольцева С.Г. см. Цеймах И.Я.
- Филатова А.С. см. Вершинина М.В.
- Хаптахеева Г.Э. см. Биличенко Т.Н.
- Харитонов М.А. см. Иванов В.В.
- Хоменя А.А. см. Вершинина М.В.
- Хоха Р.Н., Парамонова Н.С.
Эпидемиология симптомов бронхиальной астмы
у детей в Республике Беларусь на примере
Гродненской области по программе ISAAC
(1-я фаза)1, 77
- Хрячкова О.Н. см. Баздырев Е.Д.
- Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Черненькая Т.В.,
Тарабрин Е.А., Кузовлев А.Н.
Раннее назначение ингаляционного
тобрамицина пострадавшим с тяжелой
сочетанной травмой2, 211
- Цеймах И.Я., Коновалов В.К., Сокол И.Н., Усольцева С.Г.,
Костюченко Г.И.
Определение фенотипов обострения хронической
обструктивной болезни легких при использовании
компьютерной томографии4, 433
- Цека Е.О. см. Стручков П.В.
- Цека О.С. см. Стручков П.В.
- Чебыкина А.В. см. Костинов М.П.
- Черкасова М.В. см. Наумцева М.С.
- Черненькая Т.В. см. Хубутия М.Ш.
- Чернов А.В. см. Будневский А.В.
- Чойжамц Г. см. Одончимэг П.
- Чухловин А.Б., Кузубова Н.А., Елишин Н.Д., Титова О.Н.
Экспрессия генов ADRB2 и CHRM3 в лейкоцитах
крови у больных с обострением хронической
обструктивной болезни легких2, 151
- Чучалин А.Г. см. Биличенко Т.Н.
- Чучалин А.Г. см. Иванова Е.В.
- Чучалин А.Г. см. Штабницкий В.А.
- Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П., Курганова О.П.,
Тезиков Н.Л., Манаков Л.Г., Гулевич М.П., Троценко О.Е.,
Перепелица А.А., Перельман Ю.М., Павлова И.И.,
Бурдинская Е.Н., Липская Н.А.
Реализация противоэпидемических мероприятий
по профилактике пневмококковых инфекций
в зонах паводкового наводнения в Приамурье3, 303
- Шабанов А.К. см. Хубутия М.Ш.
- Шадрин К.В. см. Наркевич А.Н.
- Шарафутдинова Л.А. см. Гайнитдинова В.В.
- Шершнев В.Н. см. Каракина М.Л.
- Штабницкий В.А., Чучалин А.Г.
Ингаляционный оксид азота: возможности улучшения
оксигенации при остром респираторном дистресс-
синдроме2, 180
- Шульженко Л.В. см. Болотова Е.В.
- Щербицкий В.Г. см. Стручков П.В.
- Яблонский П.К. см. Кирюхина Л.Д.
- Яхутлова И.Л. см. Биличенко Т.Н.

Обзоры

- Авдеев С.Н.
Значение фиксированных комбинаций длительно
действующих антихолинергических препаратов
и длительно действующих β_2 -агонистов в терапии
хронической обструктивной болезни легких1, 93
- Авдеев С.Н.
Идиопатический легочный фиброз5, 600
- Авдеев С.Н.
Можно ли улучшить прогноз у больных хронической
обструктивной болезнью легких?4, 469
- Авдеев С.Н., Трушенко Н.В.
Новые перспективы в лечении хронической
обструктивной болезни легких: в фокусе —
аклидиния бромид6, 725
- Алексеев В.Г. см. Яковлев В.Н.
- Араблинский А.В. см. Яковлев В.Н.
- Будневский А.В., Перцев А.В., Овсянников Е.С.
Лечение и профилактика обострений хронической
обструктивной болезни легких с включением
эрдостеина3, 373
- Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г.
Современные устройства доставки лекарственных
веществ в дыхательные пути при лечении
хронической обструктивной болезни легких4, 477
- Визель А.А., Визель И.Ю.
От качественной спирометрии к оптимальной
бронхолитической терапии (аналитический обзор) ...3, 368
- Визель И.Ю. см. Визель А.А.
- Зибилов Р.Ф., Козлов Д.В.
Взгляд на пневмонию с позиции коммуникационных
систем4, 483
- Каладзе Н.Н. см. Малая Н.К.
- Караулов А.В.
Иммуномодулирующая терапия и респираторные
вирусные инфекции: взгляд иммунолога1, 106
- Климанов И.А. см. Соодаева С.К.
- Козлов Д.В. см. Зибилов Р.Ф.
- Коровкина Е.С.
Последствия внебольничных пневмоний и возможности
их профилактики1, 101
- Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Титова О.Н.
Полимодальные эффекты титропия бромид в терапии
хронической обструктивной болезни легких5, 613
- Лебедева Е.С. см. Кузубова Н.А.
- Малая Н.К., Каладзе Н.Н., Малый К.Д.
Противовоспалительный фактор слизи —
секретоглобин SCGB1A14, 492

Малый К.Д. см. Малая Н.К.	
Никитина Л.Ю. см. Соодаева С.К.	
Овсянников Е.С. см. Будневский А.В.	
Перцев А.В. см. Будневский А.В.	
Смирнова А.С. см. Ватутин Н.Т.	
Соодаева С.К., Никитина Л.Ю., Климанов И.А. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты6, 736	
Тарадин Г.Г. см. Ватутин Н.Т.	
Титова О.Н. см. Кузубова Н.А.	
Трушенко Н.В. см. Авдеев С.Н.	
Хайрутдинов Е.Р. см. Яковлев В.Н.	
Чикина С.Ю. Комбинация вилантерол / флутиказона фуоат (Релвар Эллипта®) при бронхиальной астме: обзор клинических исследований5, 622	
Чикина С.Ю. Синдром кашлевой гиперчувствительности2, 224	
Яковлев В.Н., Хайрутдинов Е.Р., Араблинский А.В., Алексеев В.Г. Современные возможности эндоваскулярных методов в диагностике и лечении легочных кровотечений ...2, 217	
Лекции	
Убайдуллаев А.М. Вопросы респираторной патологии в трудах Абу Али Ибн Сино2, 229	
Заметки из практики	
Авдеев С.Н. см. Черняев А.Л.	
Азнабаева Ю.Г. см. Загидуллин Н.Ш.	
Ашерова И.К., Попов С.Д., Мягкова М.А., Ильина Н.А., Тараканова В.В., Выборнов А.В., Власова А.В. Тяжелый облитерирующий бронхобронхиолит, ассоциированный с синдромом Стивенса—Джонсона4, 497	
Белов А.М. см. Горенкова М.Н.	
Белов М.А. см. Горенкова М.Н.	
Богородский А.Ю. см. Садчиков Д.В.	
Бондарев О.И., Разумов В.В., Ханин А.Л. Остеопластическая пульмопатия как эпителиально-мезенхимальная трансформация и пневмокониоз (аналитический обзор и собственное наблюдение) ...3, 378	
Визель И.Ю. Случай хронически текущего саркоидоза: вопросы терапии2, 232	
Власова А.В. см. Ашерова И.К.	
Выборнов А.В. см. Ашерова И.К.	
Горенкова М.Н., Белов М.А., Горшколепова О.Л., Белов А.М. Интрапульмональная перкуссионная вентиляция при ателектазе легкого: случай из клинической практики5, 628	
Горшколепова О.Л. см. Горенкова М.Н.	
Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Сафина Ю.Ф., Азнабаева Ю.Г., Загидуллин Ш.З. Влияние комбинированной терапии индакатеролом и гликопиррония бромидом на состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких6, 747	
Загидуллин Ш.З. см. Загидуллин Н.Ш.	
Захарченко С.П. см. Третьяков А.Ю.	
Зеулина Е.Е. см. Садчиков Д.В.	
Зулкарнеев Р.Х. см. Загидуллин Н.Ш.	
Ильина Н.А. см. Ашерова И.К.	

Казанцева И.А. см. Черняев А.Л.	
Казарина Н.В. см. Мартынов В.Л.	
Карчевская Н.А. см. Черняев А.Л.	
Мартынов В.Л., Хайрудинов А.Х., Казарина Н.В. Случай успешного хирургического лечения рефлюкс-ассоциированной бронхиальной астмы6, 757	
Мягкова М.А. см. Ашерова И.К.	
Попов С.Д. см. Ашерова И.К.	
Разумов В.В. см. Бондарев О.И.	
Садчиков Д.В., Богородский А.Ю., Зеулина Е.Е. Случай успешной интенсивной терапии у больного с рецидивирующей тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии6, 743	
Самсонова М.В. см. Черняев А.Л.	
Сафина Ю.Ф. см. Загидуллин Н.Ш.	
Соловьева О.Г. Дефицит α_1 -антитрипсина в практике пульмонолога4, 505	
Тарабрин Е.А. см. Черняев А.Л.	
Тараканова В.В. см. Ашерова И.К.	
Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Шиленок В.Н. Гранулематоз с полиангиитом: астматическое и псевдопневмоническое начало болезни6, 753	
Хайрудинов А.Х. см. Мартынов В.Л.	
Ханин А.Л. см. Бондарев О.И.	
Хубутия М.Ш. см. Черняев А.Л.	
Черняев А.Л., Казанцева И.А., Авдеев С.Н., Самсонова М.В., Тарабрин Е.А., Карчевская Н.А., Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г. Саркома Капоши после трансплантации легких ...4, 501	
Чучалин А.Г. см. Черняев А.Л.	
Шиленок В.Н. см. Третьяков А.Ю.	
Новое о лекарственных препаратах	
Болотова Е.В. см. Шульженко Л.В.	
Шульженко Л.В., Болотова Е.В. Эффективность и безопасность агонистов β_2 -адренорецепторов ультрадлительного действия ...1, 113	
Конгресс	
Шаймуратов Р.И. Обзор тезисов по теме «Пневмония», опубликованных в сборниках трудов XXIV Конгресса Российского респираторного общества и XXIV Конгресса Европейского респираторного общества2, 239	
Хроника. Информация	
Резолюция Форума экспертов «Российские и международные подходы к вакцинации против пневмококковой инфекции детей и взрослых из групп риска»5, 633	
Юбилей	
Анатолий Петрович Зильбер. К 85-летию со дня рождения6, 763	
Игорь Викторович Лещенко. К 70-летию со дня рождения4, 509	
Юбилейные даты	
Памяти Льва Михайловича Клячкина. К 90-летию со дня рождения1, 119	
Некролог	
Памяти Владислава Васильевича Косарева3, 384	
Новости ERS3, обложка; 6, 768	