



**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

*Дорогие коллеги!*

Новый номер журнала «Пульмонология» насыщен интереснейшей информацией. Так, в передовой статье *С.А.Красовского и соавт.* «Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014)» представлено беспрецедентное масштабное исследование по материалам Национального регистра за 2014 г., посвященное анализу генетических вариантов муковисцидоза.

В данном номере журнала публикуются клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества «Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений».

В разделе «Оригинальные исследования» представлены разнообразные по тематике и актуальные статьи. Важными для практики являются данные, изложенные в работе *Г.П.Орловой и соавт.* «Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких». Авторами выявлены кандидатные биомаркеры для скринингового исследования при подозрении на экзогенные альвеолиты (альвеоломуцин) и оценки эффективности терапии аллергических и токсических альвеолитов (KL-6 и альвеоломуцин), обсуждается участие этих белков в патогенезе данных заболеваний.

В статье *В.Н.Минева и соавт.* «Клубочковая фильтрация при бронхиальной астме: влияние адипокинов» приведены данные о взаимосвязи фильтрационной функции почек и уровня ключевых адипокинов (лептин, резистин, адипонектин) в плазме крови у больных бронхиальной астмой. Обнаруженные корреляции свидетельствуют о том, что бронхиальная астма может являться фактором риска хронической болезни почек, а адипокины – выступать медиаторами почечного повреждения.

Важная роль заместительной иммунотерапии иммуноглобулином G для детоксикации, снижения процессов оксидативного стресса, воспаления и восстановления ряда показателей иммунитета при пневмонии убедительно показана в статье *А.М.Мирхайдарова и соавт.* «Эффективность иммуновенина при комплексной терапии свободнорадикального окисления и иммунного статуса у больных внебольничной пневмонией».

В работе *Г.В.Федоровича* «Модель мукоцилиарной очистки легких» представлена дополненная математическая модель клиренса трахеобронхиального дерева. Решение этой задачи представляет практическую важность для составления санитарно-гигиенических нормативов, обоснованного планирования клинических исследований.

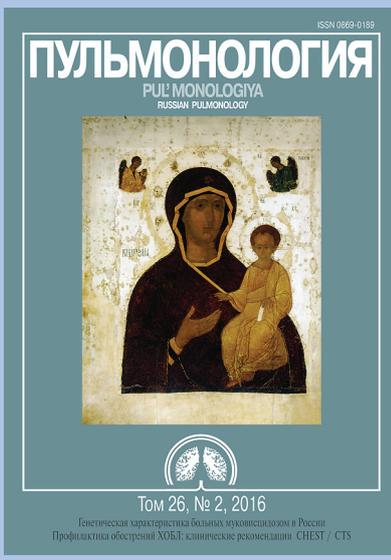
Большой интерес представляет обзор *В.А.Никитина и соавт.* «Клинические варианты кашлевого рефлекса и их коррекция», в котором обсуждаются причины кашлевого синдрома, наиболее часто наблюдаемые в терапевтической практике, а также подходы к лечению кашля различной этиологии. Приводятся современные данные о патогенезе и биомеханике кашля при различных заболеваниях респираторного тракта, сердечно-сосудистой системы, приеме ряда лекарственных средств и других состояниях.

В обзоре *Н.Т.Ватутина и соавт.* «Поражение легких как осложнение терапии амиодароном» даны современные представления об этиологии, патогенезе, подходы к диагностике и лечению серьезного осложнения терапии амиодароном – легочной токсичности. Рассматриваются факторы риска легочной токсичности (дозировка, возраст и пол пациента, наличие сопутствующей бронхолегочной патологии, лечение кислородом), ее морфологические и клинические формы, вопросы дифференциальной диагностики. Подчеркивается важность ранней диагностики для улучшения прогноза.

Надеемся, что Вы с интересом будете читать этот номер.

*Зам. главного редактора*

*Н.А.Дидковский*



**Богоматерь Одигитрия  
1482 г. Дионисий**

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**

**Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В., Амелина Е.Л., Петрова Н.В., Поляков А.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Усачева М.В., Адян Т.А., Степанова А.А., Алимова И.Л., Ашерова И.К., Байкова Г.В., Басиля А.В., Бойцова Е.В., Борисов А.В., Брисин В.Ю., Васильева Е.А., Васильева Т.Г., Водозова Э.В., Воронин С.В., Гаймоленко И.Н., Голубцова О.И., Горина Ю.В., Назаренко Л.П., Одиноква О.Н., Гембицкая Т.Е., Никонова В.С., Дьячкова А.А., Сергиенко Д.Ф., Енина Е.А., Ерзутова М.В., Зинченко Ю.С., Зоненко О.Г., Иванова Д.М., Ильенкова Н.А., Кадырова Д.В.**  
Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014) ..... 133

**Клинические рекомендации**

Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений. Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (часть 1-я) ..... 153

**Оригинальные исследования**

**Орлова Г.П., Суркова Е.А., Лапин С.В.**  
Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких ... 180

**Савушкина О.И., Черняк А.В., Коповая Н.Ю.**  
Роль комплексного исследования функции внешнего дыхания в выявлении вентиляционно-газообменных нарушений у больных после перенесенной внебольничной полисегментарной пневмонии ..... 186

**Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р.**  
Эффективность иммуноуниверсина при комплексной терапии свободнорадикального окисления и иммунного статуса у больных внебольничной пневмонией ..... 190

**Минеев В.Н., Васильева Т.С., Лалаева Т.М.**  
Клубочковая фильтрация при бронхиальной астме: влияние адипокинов ... 196

**Будневский А.В., Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С., Титова Л.А., Лукашов В.О.**  
Анализ комплаенса и эффективности профилактики острых респираторных инфекций у больных хронической обструктивной болезнью легких с применением тилорона ..... 201

**Гайгольник Т.В., Демко И.В., Бочанова Е.Н., Биколова Т.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Гордеева Н.В.**  
Организация обеспечения лекарственными препаратами больных хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторных условиях на территории Красноярского края ..... 208

**Батын С.З., Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Ермакова Е.А., Штабницкий В.А., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.**  
Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория: диагностика хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых и метаболических нарушений ..... 215

**Федорович Г.В.**  
Модель мукоцилиарной очистки легких ..... 222

**Обзоры**

**Авдеев С.Н.**  
Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз? ..... 231

**Никитин В.А., Маркс С.И., Толстых Е.М., Васильева Л.В.**  
Клинические варианты кашлевого рефлекса и их коррекция ..... 238

**Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Гриценко Ю.П.**  
Поражение легких как осложнение терапии амиодароном ..... 246

**Юбилей**

Николай Антонович Дидковский. К 75-летию со дня рождения ..... 254  
Могели Шалвович Хубутия. К 70-летию со дня рождения ..... 255  
Леонид Михайлович Печатников. К 60-летию со дня рождения ..... 257

# Contents

## Editorial

- Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Chernyak A.V., Amelina E.L., Petrova N.V., Polyakov A.V., Kondrat'eva E.I., Voronkova A.Yu., Usacheva M.V., Adyan T.A., Stepanova A.A., Alimova I.L., Asherova I.K., Baykova G.V., Basilaya A.V., Boytsova E.V., Borisov A.V., Brisin V.Yu., Vasil'eva E.A., Vasil'eva T.G., Vodovozova E.V., Voronin S.V., Gaymolenko I.N., Golubtsova O.I., Gorinova Yu.V., Nazarenko L.P., Odinkova O.N., Gembitskaya T.E., Nikonova V.S., D'yachkova A.A., Sergienko D.F., Enina E.A., Erzutova M.V., Zinchenko Yu.S., Zonenko O.G., Ivanova D.M., Il'enkova N.A., Kadyrova D.V.*  
Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014 ..... 133

## Clinical guidelines

- Therapeutic strategy to prevent acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines of American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline (Part I) ..... 153

## Original studies

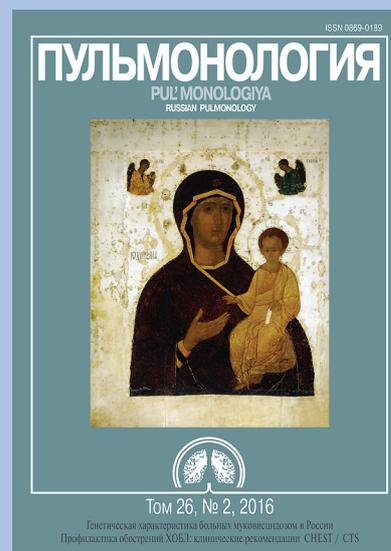
- Orlova G.P., Surkova E.A., Lapin S.V.*  
Extrinsic interstitial lung disease activity markers ..... 180
- Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kopovaya N.Yu.*  
A role of pulmonary function testing for detecting ventilation and gas exchange disorders in multilobar community-acquired pneumonia convalescents ..... 186
- Mirkhaydarov A.M., Farkhutdinov U.R., Farkhutdinov R.R.*  
Free radical oxidation and immune status in patients with community-acquired pneumonia: efficacy of Immunovenin ..... 190
- Mineev V.N., Vasil'eva T.S., Lalaeva T.M.*  
Glomerular filtration rate in bronchial asthma: effects of adipokines ..... 196
- Budnevskiy A.V., Malysh E.Yu., Ovsyannikov E.S., Titova L.A., Lukashov V.O.*  
Efficacy and drug compliance for tilorone in preventing acute respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease ..... 201
- Gaygol'nik T.V., Demko I.V., Bochanova E.N., Bikulova T.V., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Gordeeva N.V.*  
Drug supplying management for patients with chronic obstructive pulmonary disease at Krasnoyarsk kray ..... 208
- Batyn S.Z., Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Zh.K.Naumenko, Ermakova E.A., Shtabnitskiy V.A., Aysanov Z.R., Chuchalin A.G.*  
Mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory: diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular and metabolic diseases ..... 215
- Fedorovitch G.V.*  
Model of mucociliary clearance of lungs ..... 222

## Review

- Avdeev S.N.*  
Symptoms and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: are there patient-defined outcomes or predictive factors? ..... 231
- Nikitin V.A., Marks S.I., Tolstykh E.M., Vasil'eva L.V.*  
Clinical phenotypes of cough reflex and their correction ..... 238
- Vatutin N.T., Taradin G.G., Gritsenko Yu.P.*  
Lung injury as a complication of treatment with amiodarone ..... 246

## Anniversaries

- Nikolay Antonovich Didkovskiy. To the 75<sup>th</sup> anniversary ..... 254
- Mogeli Shalvovich Khubutiya. To the 70<sup>th</sup> anniversary ..... 255
- Leonid Mikhaylovich Pechatnikov. To the 60<sup>th</sup> anniversary ..... 257



The Holy Virgin Hodegetria  
1482, Dionysius  
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.Vizel' (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"

тел.: (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, 11<sup>th</sup> Parkovaya street,  
Moscow, 105077, Russia  
Federal Institution "Pulmonology Research Institute",  
Federal Medical and Biological Agency of Russia  
The "Pulmonologiya" Editorial office

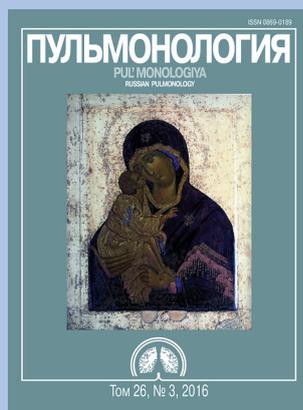
tel: (495) 465-48-77  
e-mail: pulmo@pulmonology.ru  
<http://journal.pulmonology.ru>

PULMONOLOGY 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 PULMONOLOGY  
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.Avdeev  
Editor – L.V.Chuchvera  
Translation – S.Yu.Chikina  
Computer-aided makeup – L.B.Starikovskaya  
Art Editor – P.P.Efremov**



**Читайте в следующем номере:**

**Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений (часть 2-я)  
*Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей  
и Канадского торакального общества***

**Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания:  
клинико-лабораторное исследование  
*Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и др.***

**О некоторых еще не использованных возможностях дифференциальной  
диагностики саркоидоза и туберкулеза  
*Ариэль Б.М., Двораковская И.В., Зильбер Э.К. и др.***

Подписано в печать 07.06.2016. Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.

ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Универсалсервис"

© Пульмонология, 2016

# Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014)

С.А.Красовский<sup>1</sup>, Н.Ю.Каширская<sup>2</sup>, А.В.Черняк<sup>1</sup>, Е.Л.Амелина<sup>1</sup>, Н.В.Петрова<sup>2</sup>, А.В.Поляков<sup>2</sup>, Е.И.Кондратьева<sup>2</sup>, А.Ю.Воронкова<sup>2</sup>, М.В.Усачева<sup>1</sup>, Т.А.Адян<sup>2</sup>, А.А.Степанова<sup>2</sup>, И.Л.Алимова<sup>3</sup>, И.К.Ашерова<sup>4</sup>, Г.В.Байкова<sup>5</sup>, А.В.Басилая<sup>6</sup>, Е.В.Бойцова<sup>7</sup>, А.В.Борисов<sup>8</sup>, В.Ю.Брисин<sup>9</sup>, Е.А.Васильева<sup>10</sup>, Т.Г.Васильева<sup>11</sup>, Э.В.Водовозова<sup>12</sup>, С.В.Воронин<sup>11</sup>, И.Н.Гаймоленко<sup>13</sup>, О.И.Голубцова<sup>14</sup>, Ю.В.Горина<sup>15</sup>, Л.П.Назаренко<sup>16</sup>, О.Н.Одинокова<sup>16</sup>, Т.Е.Гембицкая<sup>7</sup>, В.С.Никонова<sup>2</sup>, А.А.Дьячкова<sup>17</sup>, Д.Ф.Сергиенко<sup>18</sup>, Е.А.Енина<sup>19</sup>, М.В.Ерзутова<sup>20</sup>, Ю.С.Зинченко<sup>21</sup>, О.Г.Зоненко<sup>22</sup>, Д.М.Иванова<sup>7</sup>, Н.А.Ильenkova<sup>23</sup>, Д.В.Кадырова<sup>24</sup>

- 1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 2 – ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России: 214019, Смоленск, ул. Маршала Конева, 30В;
- 4 – ГУЗ Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»: 150003 Ярославль, пр. Ленина, 12 / 76;
- 5 – ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан: 405106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98;
- 6 – ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница»: 300000, Тула, ул. Яблочкова, 1А;
- 7 – ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197089, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;
- 8 – ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середявина» Минздрава Самарской области: 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159;
- 9 – ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края: 350000, Краснодар, Площадь Победы, 1;
- 10 – ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой»: 443079 Самара, проспект Карла Маркса, 165А;
- 11 – ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»: 690091, Владивосток, ул. Уборевича, 30 / 37;
- 12 – ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310;
- 13 – ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России: 672090, Чита, ул. Горького, 39А;
- 14 – БУ Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики: 428020, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Гладкова, 27;
- 15 – ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;
- 16 – ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» Сибирского отделения РАН: 634050, Томск, ул. Московский тракт, 3;
- 17 – ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева» Минобрнауки России: 430005, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, 68;
- 18 – ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России: 414000, Астрахань, Бакинская, 121;
- 19 – ГБУЗ Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»: 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;
- 20 – ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России: 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18;
- 21 – ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4;
- 22 – ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 23 – ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
- 24 – Консультативная поликлиника № 1 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420138, Казань, Оренбургский тракт, 140

## Резюме

Генетическому разнообразию больных муковисцидозом (МВ) в России посвящены единичные работы на ограниченной выборке больных. *Цель.* Выявление особенностей генетического профиля больных МВ в России по данным Национального регистра (2014). *Материалы и методы.* Данные пациентов с МВ ( $n = 2\ 131$ ) из 74 регионов России, включенные в Национальный регистр больных МВ (2014). *Результаты.* Генетическое обследование проведено у 89,0 % больных, суммарная аллельная частота выявленных мутаций составила 81,2 %. Выявлено 122 мутации, которые сформировали 173 различных генотипа, среди которых доля «мягких» генотипов составила 23,0 %. Аллельная частота самых распространенных мутаций представлена в порядке убывания: F508del – 51,53 %, CFTRdele2,3 – 5,93 %, E92K – 2,62 %, 3849+10kbC>T – 2,14 %, 2184insA – 1,80 %, W1282X – 1,80 %, 2143delT – 1,69 %, N1303K – 1,43 %, G542X – 1,16 %, 1677delTA – 0,98 %, L138ins – 0,95 %, R334W – 0,85 %, 394delTT – 0,85 %, 3821delT – 0,42 %, 2789+5G>A – 0,37 %, S466X – 0,37 %, S1196X – 0,37 %, 3272-16T>A – 0,34 %, W1282R – 0,29 %, 3944delGT – 0,21 %. Выявлено, что особенностями распределения мутаций *CFTR* среди российских больных МВ являются меньшая частота доминирующих в мире мутаций, таких как F508del, G542X, N1303K, единичная встречаемость мутаций G551D, 1717-1G>A, 2183AA>G и наоборот – более высокая частота мутаций, являющихся относительно редкими в западноевропейских странах: CFTRdele2,3, E92K, 2184insA, 2143delT, 1677delTA, L138ins. Другой особенностью является более высокая встречаемость «мягких» мутаций в России по сравнению со странами Европы. Выявлено, что доля «мягких» мутаций в популяции больных МВ на протяжении последних лет увеличивается. *Заключение.* При формировании населения России особенности генетического профиля российских больных МВ определяются славянскими, тюркскими и финно-угорскими влияниями. *Ключевые слова:* муковисцидоз, регистр, генетика, мутации муковисцидоза, *CFTR*, Российская Федерация.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151

# Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014

S.A.Krasovskiy<sup>1</sup>, N.Yu.Kashirskaya<sup>2</sup>, A.V.Chernyak<sup>1</sup>, E.L.Amelina<sup>1</sup>, N.V.Petrova<sup>2</sup>, A.V.Polyakov<sup>2</sup>, E.I.Kondrat'eva<sup>2</sup>, A.Yu.Voronkova<sup>2</sup>, M.V.Usacheva<sup>1</sup>, T.A.Adyan<sup>2</sup>, A.A.Stepanova<sup>2</sup>, I.L.Alimova<sup>3</sup>, I.K.Asherova<sup>4</sup>, G.V.Baykova<sup>5</sup>, A.V.Basilaya<sup>6</sup>, E.V.Boytsova<sup>7</sup>, A.V.Borisov<sup>8</sup>, V.Yu.Brisin<sup>9</sup>, E.A.Vasil'eva<sup>10</sup>, T.G.Vasil'eva<sup>11</sup>, E.V.Vodovozova<sup>12</sup>, S.V.Voronin<sup>11</sup>, I.N.Gaymolenko<sup>13</sup>, O.I.Golubtsova<sup>14</sup>, Yu.V.Gorinova<sup>15</sup>, L.P.Nazarenko<sup>16</sup>, O.N.Odinokova<sup>16</sup>, T.E.Gembitskaya<sup>7</sup>, V.S.Nikonova<sup>2</sup>, A.A.D'yachkova<sup>17</sup>, D.F.Sergienko<sup>18</sup>, E.A.Enina<sup>19</sup>, M.V.Erzutova<sup>20</sup>, Yu.S.Zinchenko<sup>21</sup>, O.G.Zonenko<sup>22</sup>, D.M.Ivanova<sup>7</sup>, N.A.II'enkova<sup>23</sup>, D.V.Kadyrova<sup>24</sup>

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11<sup>th</sup> Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;
- 2 – Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science: 1, Moskvorech'e str., Moscow, 1115478, Russia;
- 3 – Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 30V, Marshala Koneva str., Smolensk, 214019, Russia;
- 4 – Pediatric State Clinical Hospital No.1: 12/76, Lenina av., Yaroslavl', 150003, Russia;
- 5 – Republic State Pediatric Clinical Hospital: 98, Stepana Kuykina str., Ufa, 405106, the Republic of Bashkortostan;
- 6 – Tula State Regional Clinical Hospital: 1a, Yablochkova str., Tula, 300000, Russia;
- 7 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 12, Rentgena str., Saint-Petersburg, 197022, Russia;
- 8 – V.D.Seredavin Samara State Regional Clinical Hospital: 159, Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russia;
- 9 – State Pediatric Territorial Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Krasnodar krai: 1, Pobedy sq., Krasnodar, 350000, Russia;
- 10 – N.N. Ivanova Samara State City Pediatric Clinical Hospital No.1: 165A, Karla Marksa av., Samara, 443079, Russia;
- 11 – Territorial State Clinical Center of Tertiary Medical Care: 30/37, Ubovichka str., Vladivostok, 690091, Russia;
- 12 – Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 310, Mira str., Stavropol', 355017, Russia;
- 13 – Chita State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 39A, Gor'kogo str., Chita, 672090, Russia;
- 14 – Republic Pediatric Clinical Hospital, Ministry of Health and Social Development of Chuvashiya: 27, Gladkova str., Cheboksary, 428020, the Republic of Chuvashiya;
- 15 – Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: 2, build.1, Lomonosovskiy av., Moscow, 119991, Russia;
- 16 – Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Science Academy: 3, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russia;
- 17 – N.P.Ogarev National Research Mordovian State University: 68, Bol'shevistskaja str., Saransk, 430005, the Republic of Mordoviya;
- 18 – Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 121, Bakinskaya str., Astrakhan', 414000, Russia;
- 19 – State Pediatric Territorial Clinical Hospital of Stavropol' krai: 3, Semashko str., Stavropol', 355029, Russia;
- 20 – Privolzhskiy Federal Medical Research Center, Healthcare Ministry of Russia: 18, Verkhne-Volzhsкая embankment, Nizhniy Novgorod, 603155, Russia;
- 21 – Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia: 2 – 4, Ligovskiy av., Saint-Petersburg, 191036, Russia;
- 22 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia;
- 23 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;
- 24 – State Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Republic of Tatarstan; Outpatient Counseling No.1: 140, Orenburgskiy tract, Kazan', 420138, the Republic of Tatarstan

## Summary

*The aim* of this study was to investigate genetic features of patients with cystic fibrosis (CF) according to the National Register findings in Russia. *Methods.* The study involved 2,131 CF patients living in 74 regions of Russia who were included in the National Register of CF patients in 2014. *Results.* Genetic testing was performed in 89% of patients. The total mutant allele frequency was 81.2%. One hundred and twenty two mutations were found which comprised 173 genotypes; «mild» mutations took 23%. The most common mutant allele frequencies in the descending order were as follows: F508del, 51.53%; CFTRdels2,3, 5.93%; E92K, 2.62%; 3849+10kbC>T, 2.14%; 2184insA, 1.80%; W1282X, 1.80%; 2143delT, 1.69%; N1303K, 1.43%; G542X, 1.16%; 1677delTA, 0.98%; L138ins, 0.95%; R334W, 0.85%; 394delTT, 0.85%; 3821delT, 0.42%; 2789+5G>A, 0.37%; S466X, 0.37%; S1196X, 0.37%; 3272-16T>A, 0.34%; W1282R, 0.29%; 3944delGT, 0.21%. Typical features of CFTR mutation distribution in Russian CF patients were lower frequency of mutations which are predominant worldwide, such as F508del, G542X, N1303K, and scarce G551D, 1717-1G>A, 2183AA>G mutations. On contrary, CFTRdels2,3, E92K, 2184insA, 2143delT, 1677delTA, L138ins mutations which are quite rare in Western Europe were encountered more often in Russia. «Mild» mutations were more common in Russian population of CF patients compared to European countries and have been increasing last years. *Conclusion.* Genetic features of Russian CF patients could be provided by Slavic, Turkic and Finno-Ugric genetic influence on Russian population.

**Key words:** cystic fibrosis, register, genetics, mutations, CFTR, Russian Federation.

К моменту открытия в 1989 г. гена *CFTR* (муковисцидозного (МВ) трансмембранного регулятора проводимости) МВ характеризовался низкой выживаемостью не только в СССР, но и странах Западной Европы и Северной Америки [1]. Смертность пациентов в детском и подростковом возрасте опреде-

лялась прогрессирующим гнойным поражением легких, снижением нутритивного статуса, различными осложнениями заболевания и формирующейся полиорганной дисфункцией. За последние десятилетия достигнуты успехи в лечении МВ – возросли выживаемость и доля взрослых пациентов, значи-

тельно увеличилось общее число больных, улучшилось качество их жизни. Эти успехи стали возможны благодаря внедрению поликомпонентной медикаментозной и немедикаментозной терапии, накоплению опыта, решению некоторых организационных вопросов, таких как создание центров МВ и систематизация данных в регистрах больных МВ [1].

Медицинский регистр – эффективный инструмент в руках медицинского сообщества, позволяющий мониторировать течение хронических социально значимых заболеваний. Сбор, концентрация, анализ и динамическая оценка различной информации позволяют лучше понять и создать наиболее эффективные общенациональные модели ведения больных [2].

В США, Канаде, Австралии, Великобритании, Ирландии, Франции, Нидерландах существуют национальные регистры больных МВ. Общая и суммарная систематизация данных разных стран представлена и в Европейском регистре. Формат большинства регистров схож: демографические показатели, данные, касающиеся диагностики, генетики, антропометрические параметры, респираторный статус, микробиологический профиль дыхательных путей, легочные и внелегочные осложнения, объем терапии, трансплантация, социальная занятость и т. д. Обязательной составляющей всех регистров является информация о генетике МВ, где более или менее подробно представлены аллельная частота мутаций гена *CFTR*, встречаемость различных генотипов, величина гомо- и гетерозиготности по F508del, возрастные изменения частоты мутаций и генотипов, а в некоторых регистрах – генофенотипические взаимосвязи.

В Российской Федерации с 2011 г. ведется Регистр больных МВ [2]. Данная работа является анализом части Регистра (2014), в который включена информация о больных ( $n = 2\ 131$ ) из 74 регионов.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей генетического профиля больных МВ в России и закономерностей распространенности мутаций гена *CFTR* в различных регионах РФ нашей страны.

## Материалы и методы

### Организация исследования

Начиная с 2011 г., форма заполнения отечественного Регистра не претерпела значимых изменений, в ней содержатся параметры, требуемые для включения данных в Европейский регистр. Наряду с этим дополнительно заполняются некоторые показатели, включенные Организационным комитетом Национального регистра.

В Регистр включены данные 74 регионов-субъектов Российской Федерации, население которых в 2014 г. составляло 141 041 839 человек (общее население России в 2014 г. насчитывало 146 267 288 человек). В Регистре отражены данные регионов с функционирующими центрами МВ, а также представлена информация о пациентах, проживающих в т. н. других регионах, которые наблюдались в центрах упо-

мянутых регионов. Таким образом, информация в Регистре выглядит следующим образом: 30 регионов, представивших сведения обо всех своих больных (детях и взрослых), охарактеризованы по отдельности, а пациенты из регионов, в которых центры МВ отсутствуют, объединены под названием «другие регионы» (сюда же относятся Санкт-Петербург и Челябинская область, т. к. заполнены данные преимущественно взрослых пациентов).

При заполнении части Регистра, посвященной генетике МВ, от врачей требовалось фиксирование следующих показателей: проводилось ли генетическое исследование, если проводилось, то необходимо было указать название 2 мутаций на разных хромосомах. При этом форма заполнения регистра подразумевала возможность регистрации на 1 хромосоме 2 мутаций. Название мутаций должно соответствовать традиционному названию в международной базе данных CFTR1 (<http://www.genet.sickkids.on.ca>). Если мутации нет в международной базе данных, то требовалось указать ее название с пометкой «другая». В дальнейшем при обработке все данные проверялись на соответствие международной базе и из анализа исключались мутации с недоказанным клиническим эффектом согласно Европейскому регистру [3, 4].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica*. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ) или медиана ( $Me$ ) (интерквартильный размах). «Тяжелый» генотип определялся при наличии в генотипе 2 «тяжелых» мутаций (I–III класс), «мягкий» – при наличии хотя бы 1 «мягкой» мутации (IV, V класс) согласно Европейского консенсусу [4].

## Результаты

### Общая характеристика группы

Число больных в регионах, доля взрослых пациентов в каждом из них, отношение числа пациентов с МВ к общей численности проживающего в регионе населения, а также экстраполированное число больных в России, исходя из встречаемости заболевания в каждом регионе, отражены в табл. 1.

Представлены регионы Центрального, Северо-Западного, Южного, Приволжского, Уральского, Сибирского, Дальневосточного, Северо-Кавказского и Крымского федеральных округов.

В Регистр 2014 г. включены данные больных ( $n = 2\ 131$ : 2 092 – живые; 39 – умершие): пациенты ( $n = 1\ 847$ ), представляющие 30 регионов с имеющимися центрами МВ и больные ( $n = 284$ ) из 44 регионов России, в которых центры МВ не представлены или данные из них представлены частично.

Возраст больных колебался от 0,1 до 65,0 года. Средний возраст в 2014 г. составил  $12,8 \pm 9,7$  года, медиана возраста – 10,2 (15,2) года. Доля взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) – 29,2 %. Среди больных преобладали мужчины (52,8 %).

**Таблица 1**  
**Численность больных, доля взрослых и частота встречаемости МВ в различных регионах РФ (2014)**  
**Table 1**  
**Number of patients, proportion of adults and prevalence of CF in different regions of Russian Federation, 2014**

Регион	Население региона, n*	Больные МВ, n	Взрослые, n (%)	Частота, 1 / 100 тыс.	Больные МВ в РФ, n***
Москва	12 197 596	334	116 (34,73)	2,738	4 005
Брянская область	1 232 940	13	3 (23,08)	1,054	1 542
Воронежская область	2 331 147	62	15 (24,19)	2,660	3 890
Московская область	7 231 068	171	42 (24,56)	2,365	3 459
Рязанская область	1 135 438	15	1 (6,67)	1,321	1 932
Смоленская область	964 791	17	3 (17,65)	1,762	2 577
Тульская область	1 513 570	30	9 (30,00)	1,982	2 899
Ярославская область	1 271 629	42	11 (26,19)	3,303	4 831
Нижегородская область	3 270 203	73	8 (10,96)	2,232	3 265
Оренбургская область	2 001 110	54	7 (12,96)	2,699	3 947
Пермский край	2 637 032	73	27 (36,99)	2,768	4 049
Республика Башкортостан	4 071 987	73	19 (26,03)	1,793	2 622
Республика Мордовия	808 888	13	5 (38,46)	1,607	2 351
Республика Татарстан	3 855 037	110	35 (31,82)	2,853	4 174
Самарская область	3 212 676	103	22 (21,36)	3,206	4 689
Республика Удмуртия	1 517 472	40	17 (42,50)	2,636	3 856
Республика Чувашия	1 238 071	52	17 (32,69)	4,200	6 143
Алтайский край	2 384 812	43	5 (11,63)	1,803	2 637
Кемеровская область	2 724 990	48	6 (12,50)	1,761	2 576
Красноярский край	2 858 773	52	4 (7,69)	1,819	2 661
Новосибирская область	2 746 822	62	11 (17,74)	2,257	3 301
Омская область	1 978 183	57	13 (22,81)	2,881	4 215
Томская область	1 074 453	22	2 (9,09)	2,048	2 995
Забайкальский край	1 087 452	16	2 (12,50)	1,471	2 152
ХМАО–Югра	1 612 076	39	9 (23,08)	2,419	3 539
Астраханская область	1 021 287	19	4 (21,05)	1,860	2 721
Краснодарский край	5 453 329	79	26 (32,91)	1,449	2 119
Ставропольский край	2 799 473	62	14 (22,58)	2,215	3 239
Ленинградская область	1 775 540	29	8 (27,59)	1,633	2 389
Приморский край	1 933 308	44	14 (31,82)	2,276	3 329
Другие регионы**	61 100 686	284	147	–	–
Итого	141 041 839	2 131	622 (29,19)		
Россия, расчетные данные	146 267 288*	3 380	870 (25,72)	2,31	3 380

Примечание: ХМАО–Югра – Ханты-Мансийский автономный округ – Югра; \* – данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат) о численности населения Российской Федерации на 01.01.15; \*\* – под т. н. другими регионами подразумеваются: Санкт-Петербург (n = 31), Челябинская (n = 16), Амурская (n = 3), Архангельская (n = 1), Белгородская (n = 9), Владимирская (n = 16), Волгоградская (n = 9), Вологодская (n = 13), Ивановская (n = 8), Иркутская (n = 7), Калининградская (n = 3), Калужская (n = 12) области; Камчатский край (n = 1), Карачаево-Черкесская Республика (n = 11); Кировская (n = 4), Костромская (n = 4), Курганская (n = 1), Липецкая (n = 5), Орловская (n = 1), Пензенская (n = 7), Псковская (n = 2) области; Республики: Адыгея (n = 2), Алтай (n = 6), Бурятия (n = 2), Дагестан (n = 6), Калмыкия (n = 2), Коми (n = 4), Крым (n = 7), Марий Эл (n = 4), Саха (Якутия) (n = 1), Северная Осетия–Алания (n = 6), Тыва (n = 1), Хакасия (n = 8); Ростовская (n = 5), Саратовская (n = 12), Сахалинская (n = 1), Свердловская (n = 6), Тамбовская (n = 5), Тверская (n = 14), Ульяновская (n = 1) области; Тюменская область без автономных округов (n = 3); Хабаровский край (n = 7), Чеченская Республика (n = 12), Ямало-Ненецкий автономный округ (n = 5); \*\*\* – расчетные данные.

Notes. \*, data of Federal State Statistics Service on population of Russian Federation to 01.01.2015; \*\*, other regions include: Saint-Petersburg (n = 31), the Chelyabinsk (n = 16), the Amur (n = 3), the Arkhangel'sk (n = 1), the Belgorod (n = 9), the Vladimir (n = 16), the Volgograd (n = 9), the Vologda (n = 13), the Ivanovo (n = 8), the Irkutsk (n = 7), the Kaliningrad (n = 3), the Kaluga (n = 12) regions; Kamchatka krai (n = 1), the Karachay-Cherkess Republic (n = 11); the Kirov (n = 4), the Kostroma (n = 4), the Kurgan (n = 1), the Lipetsk (n = 5), the Orel (n = 1), the Penza (n = 7), the Pskov (n = 2) regions; the Republic of Adygea (n = 2), the Altai (n = 6), the Buryat (n = 2), the Dagestan (n = 6), the Kalmyk (n = 2), the Komi (n = 4), the Crimea (n = 7), the Mari El (n = 4), the Sakha (Yakutia) (n = 1), the Tyva (n = 1) Republics, the Republic of North Ossetia-Alania (n = 6), the Republic of Khakassia (n = 8); the Rostov (n = 5), the Saratov (n = 12), the Sakhalin (n = 1), the Sverdlovsk (n = 6), the Tambov (n = 5), the Tver (n = 14), the Tyumen Region without autonomous districts (n = 3), the Ulyanovsk (n = 1) regions; the Khabarovsk krai (n = 7), the Chechen Republic (n = 12), the Yamalo-Netets Autonomous District (n = 5); \*\*\*, estimated values.

### Генетическая характеристика группы

Генетическое исследование было проведено у 89,0 % больных. Детям данное исследование было проведено в 87,9 %, взрослым – в 91,8 % случаев.

Охват генетическим исследованием в регионах представлен на рис. 1.

Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 81,2 %. У детей идентифицировано 78,7 % аллелей, у взрослых – 87,2 %. Суммарная доля выявленных мутаций в регионах показана на рис. 2.

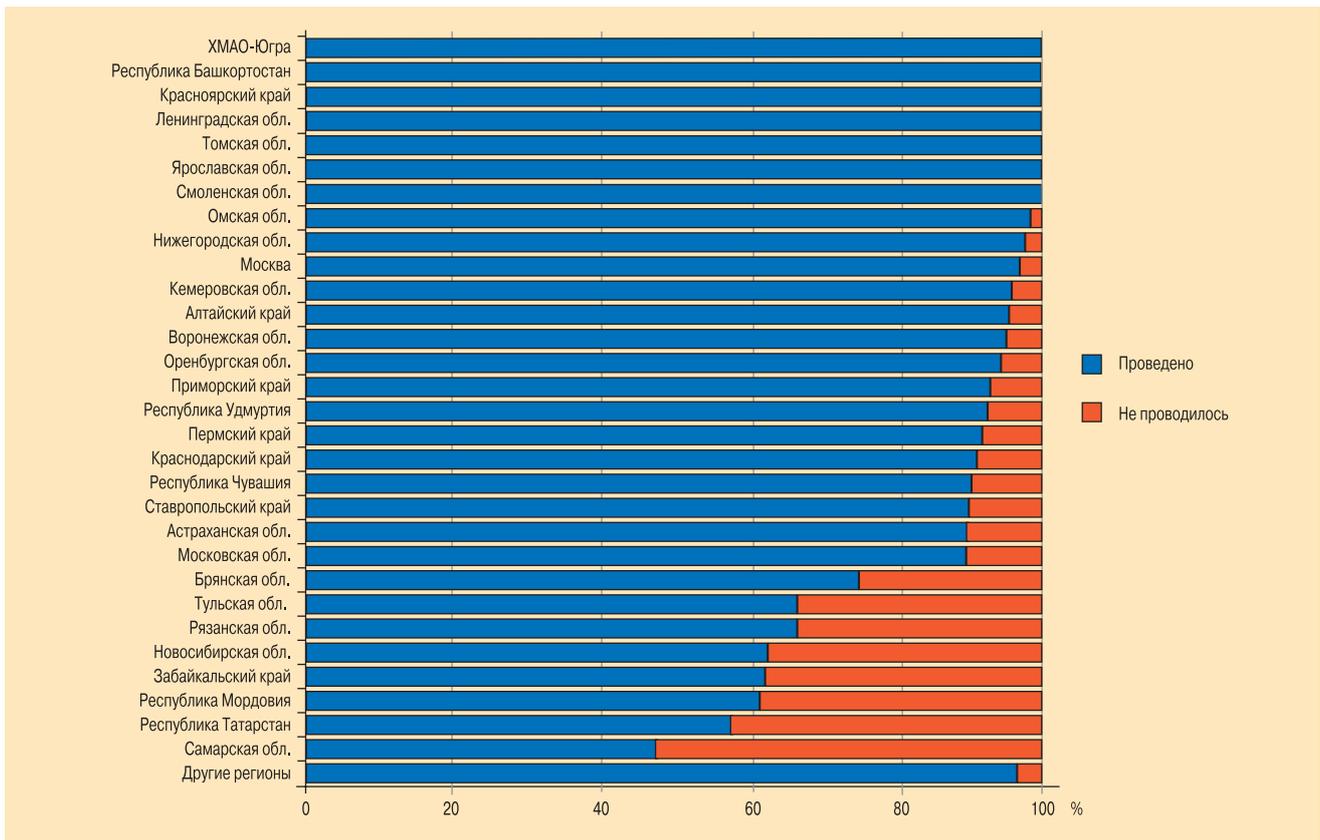


Рис. 1. Охват генетическим исследованием больных МВ в регионах РФ  
 Figure 1. Genetic testing coverage of cystic fibrosis patients in regions of Russian Federation

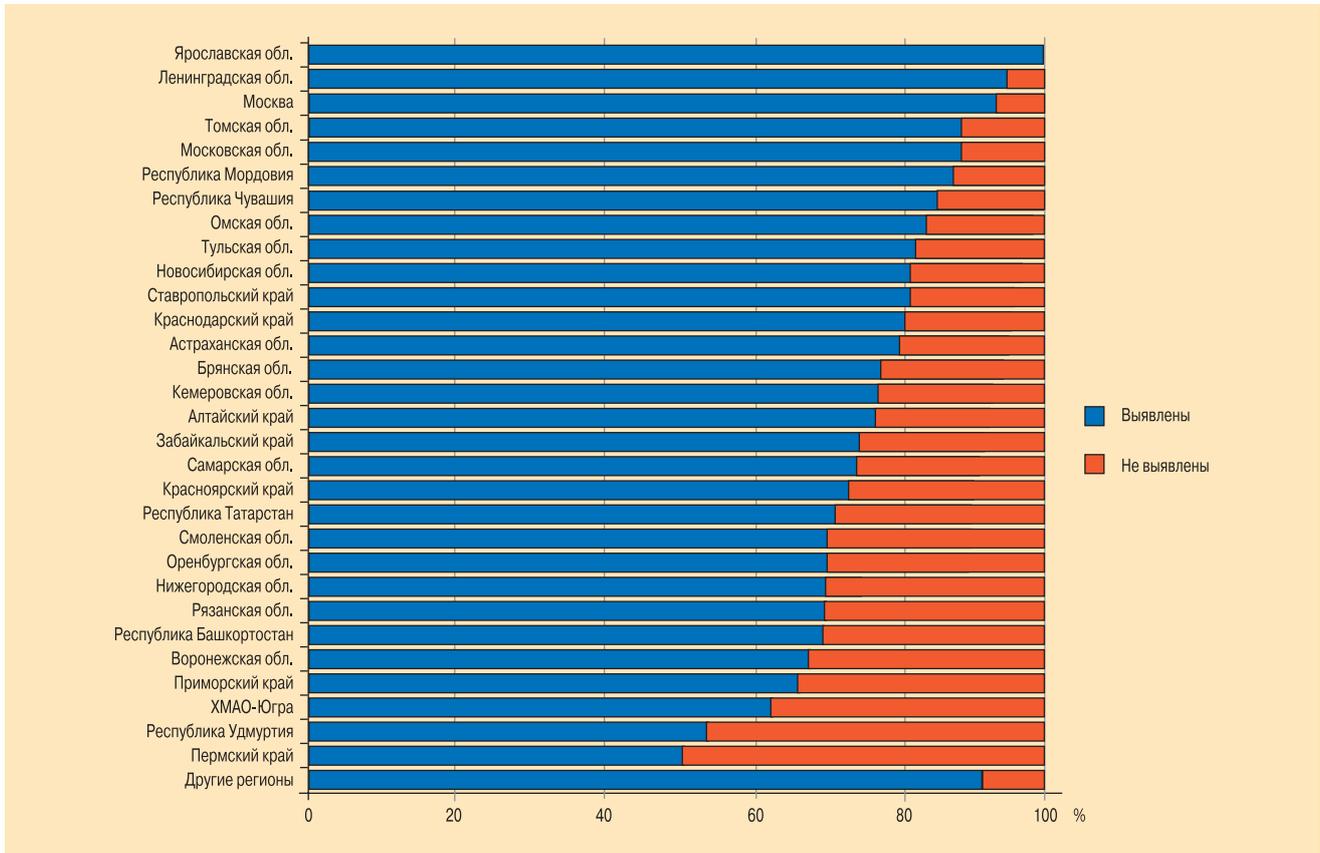


Рис. 2. Выявляемость мутаций МВ в регионах РФ  
 Figure 2. Distribution of CF mutations in regions of Russian Federation

**Таблица 2**  
**Алельная частота мутаций МВ в РФ**  
**Table 2**

*Mutant allele frequency of CF in Russian Federation*

№	Мутация	Частота, %	№	Мутация	Частота, %	№	Мутация	Частота, %
1	F508del	51,53	42	604insA	0,08	83	Q290X	0,03
2	CFTRdele2,3	5,93	43	624delT	0,05	84	L864R	0,03
3	E92K	2,62	44	I506T	0,05	85	Q359K-T360K	0,03
4	3849+10kbC>T	2,14	45	A96E	0,05	86	2790-2A>G	0,03
5	2184insA	1,80	46	3859delC	0,05	87	E403D	0,03
6	W1282X	1,80	47	1716+1G>A	0,05	88	F1078I	0,03
7	2143delT	1,69	48	2184delA	0,05	89	4095+1G>T	0,03
8	N1303K	1,43	49	Y84X	0,05	90	S549N	0,03
9	G542X	1,16	50	1898+2T>C	0,05	91	Y569D	0,03
10	1677delTA	0,98	51	D579Y	0,05	92	Q1476X	0,03
11	L138ins	0,95	52	E217G	0,05	93	P205S	0,03
12	R334W	0,85	53	Q493R	0,05	94	583delC	0,03
13	394delTT	0,85	54	4022insT	0,05	95	CFTRdele1-11	0,03
14	3821delT	0,42	55	CFTRdele8	0,05	96	CFTRdele 12-13,16	0,03
15	2789+5G>A	0,37	56	Y569H	0,05	97	W496X	0,03
16	S466X*	0,37	57	4382delA	0,05	98	324delC	0,03
17	S1196X	0,37	58	1898+1G>C	0,05	99	P988R	0,03
18	3272-16T>A	0,34	59	Q98R	0,05	100	1525-1G>A	0,03
19	W1282R	0,29	60	c.1243-1247del	0,05	101	K1468R	0,03
20	3944delGT	0,21	61	I1226R	0,03	102	574delA	0,03
21	3849G>A	0,19	62	R1158X	0,03	103	1717-1G>A	0,03
22	712-1G>T	0,19	63	A141D	0,03	104	1898+3A>G	0,03
23	621+1G>T	0,19	64	4005+1G>A	0,03	105	2043delG	0,03
24	R553X	0,16	65	A120T	0,03	106	R851X	0,03
25	R347P	0,13	66	2118del4	0,03	107	CFTRdele 19-22	0,03
26	4015delA	0,13	67	CFTRdele2	0,03	108	2183AA>G	0,03
27	G85E	0,13	68	R1066H	0,03	109	D572N	0,03
28	W1310X	0,13	69	2114delT	0,03	110	175delC	0,03
29	S1159P	0,13	70	3272-26A>G	0,03	111	G480S	0,03
30	R1066C	0,11	71	4025delG	0,03	112	4374+1G>A	0,03
31	CFTRdup 6b-10	0,11	72	L812X	0,03	113	G461E	0,03
32	S945L	0,11	73	3457delA	0,03	114	3272-11A>G	0,03
33	1367del5	0,11	74	4005+1G>T	0,03	115	1248+1G>A	0,03
34	1898+1G>A	0,08	75	c.3821-3823delT	0,03	116	1366delG	0,03
35	R1162X	0,08	76	c.3532-3535dup	0,03	117	1725delT	0,03
36	S1159F	0,08	77	1027delG	0,03	118	K598ins	0,03
37	L1335P	0,08	78	W401X	0,03	119	1812-1G>C	0,03
38	R785X	0,08	79	R75X	0,03	120	Y1032C	0,03
39	R117H	0,08	80	R709X	0,03	121	3321delG	0,03
40	4428insGA	0,08	81	G551D	0,03	122	T604I	0,03
41	D1152H	0,08	82	W19G	0,03			

Примечание: \* – включая мутации S466X и S466X-R1070Q.  
Note. \*, including S466X and S466X-R1070Q mutations.

Алельная частота мутаций по стране (в порядке убывания) представлена в табл. 2, а максимальная распространенность наиболее частых мутаций в регионах – в табл. 3.

Суммарная алельная частота для первых 10 мутаций составила 71,08 %, первых 20–76,10 %, первых 30 мутаций – 77,59 %; 60 мутаций встретилось неоднократно, остальные выявлены на 1 хромосоме.

Таблица 3  
Максимальная концентрация 10 наиболее распространенных мутаций в регионах  
Table 3  
Maximal prevalence of 10 most common mutations in the regions

Мутация	Аллельная частота в РФ, %	Регион с максимальной концентрацией мутации	Частота в регионе, %
F508del	51,53	Красноярский край	66,35
CFTRdele2,3	5,93	Томская область	13,64
E92K	2,62	Республика Чувашия	53,19
3849+10kbC>T	2,14	Астраханская область	14,71
2184insA	1,80	Смоленская область	8,82
W1282X	1,80	Ставропольский край	5,77
2143delT	1,69	Тульская область	5,00
N1303K	1,43	Ярославская область	4,76
G542X	1,16	Омская область	6,25
1677delTA	0,98	Ставропольский край	1,92

Примечание: в таблицу включены регионы, где генетическое обследование проведено  $\geq 15$  больным.  
Note. The table includes the regions where genetic testing was performed in  $\geq 15$  patients.

Две мутации были определены у 69,3 % больных, которым проводилось генетическое исследование, 1 – у 23,4 %, ни одной мутации не удалось выявить у 7,3 % больных.

Две мутации выявлены у 64,3 % детей и 80,9 % взрослых, 1 – у 28,5 и 11,4 %, ни одной мутации – у 7,3 и 7,7 % детей и взрослых соответственно.

У 1 322 больных определена тяжесть генотипа: у 1 018 (77,0 %) пациентов генотип определился как «тяжелый», у 304 (23,0 %) – как «мягкий».

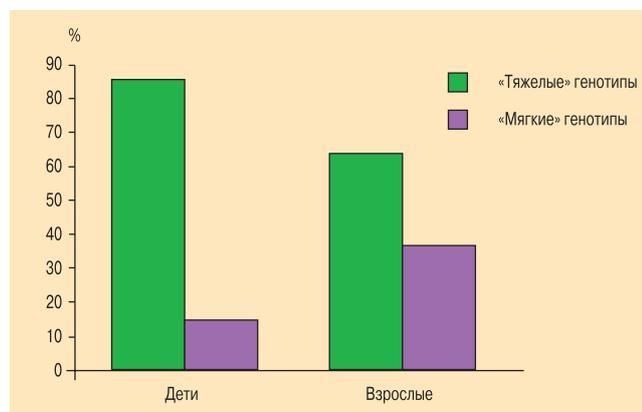


Рис. 3. Доля «мягких» генотипов в зависимости от возраста  
Figure 3. Age-dependent proportion of «mild» mutations

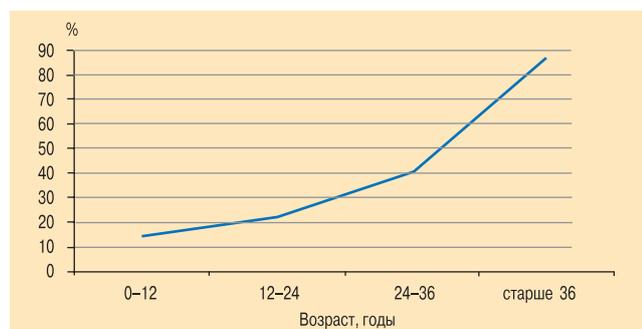


Рис. 4. Динамика доли «мягких» генотипов среди разных возрастных групп  
Figure 4. Age-dependent change in proportion of «mild» mutations

Распределение «мягких» генотипов в зависимости от возраста представлено на рис. 3, 4. Тяжелые генотипы доминировали как среди детей, так и взрослых, но до 18 лет их частота составила 84,9 %, а после 18 лет – 63,2 %. «Мягкий» генотип выявлен у 14,3 % больных до 12-летнего возраста и у 87 % пациентов старше 36 лет.

Всего выявлено 122 мутации: миссенс-мутаций – 40, сдвиг рамки считывания – 32 мутации, мутаций сайта сплайсинга – 21, нонсенс-мутаций – 18, крупных мутаций перестройки гена – 7, делеций / инсерций без сдвига рамки считывания – 3, не приводящих к замене аминокислоты – 1 мутация. Всего выявлено 32 «мягких» мутации, суммарная аллельная частота которых составила 8,76 %, а абсолютное число – 331 аллель.

Первые 10 по аллельной частоте мутаций среди детей и взрослых представлены в табл. 4. Суммарная аллельная частота 10 мутаций у детей составила 71,28 %, у взрослых – 71,61 %; 7 из 10 мутаций встречались как у детей, так и у взрослых, у детей 3 отличных от взрослых мутации являются «тяжелыми» (G542X, 1677delTA, 394delTT), а у взрослых – «мягкими» (3849+10kbC>T, R334W, L138ins). Аллельная частота  $\geq 1,0$  % среди детей достигается для 9, среди взрослых – для 11 мутаций.

Соотношение гомо- и гетерозигот по мутации F508del, а также генотипов, не включающих мутацию F508del, в регионах представлено на рис. 5. По стране доля гомозигот по F508del составила 28,3 %, гетерозигот – 46,5 %, генотипов без F508del – 25,2 %.

Таким образом, F508del встретилась у 74,8 % больных. Наибольшая частота гомозигот по F508del в Томской области – 50,0 %, наименьшая – в Смоленской области (5,9 %). Генотипы, не включающие мутацию F508del, чаще всех встречались в Пермском крае – 53,7 %, наименьшая их частота – в Ханты-Мансийском автономном округе (5,0 %).

Частота гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del среди детей и взрослых представлена в табл. 5, а в зависимости от 4-летних возраст-

**Таблица 4**  
**Первые 10 по аллельной частоте мутаций среди детей и взрослых (в порядке убывания)**  
**Table 4**  
**Ten mutations with the highest allele frequencies in children and adults (in the descendent order)**

№	Дети			Взрослые		
	мутация	класс	%	мутация	класс	%
1	F508del	I–III	52,87	F508del	I–III	48,41
2	CFTRdele2,3	I–III	6,05	CFTRdele2,3	I–III	5,64
3	E92K	IV–V	2,27	3849+10kbC>T	IV–V	5,20
4	W1282X	I–III	2,04	E92K	IV–V	3,44
5	2184insA	I–III	1,74	2143delT	I–III	1,94
6	2143delT	I–III	1,59	2184insA	I–III	1,94
7	N1303K	I–III	1,39	N1303K	I–III	1,50
8	G542X	I–III	1,21	R334W	IV–V	1,24
9	1677delTA	I–III	1,21	W1282X	I–III	1,24
10	394delTT	I–III	0,91	L138ins	IV–V	1,06

ных шагов – на рис. 6. Наибольшая плотность гомозигот по F508del у пациентов в возрасте 8–12 лет – 34,6 %, гетерозигот по F508del среди пациентов старше 36 лет – 71,4 %, генотипов без F508del – в возрасте 32–36 лет, где их частота составила 48,3 %.

Среди российских больных МВ всего выявлено 173 различных генотипа. 117 генотипов, т. е. абсолютное большинство, встретилось однократно, 21 – двукратно, 9 – трижды, 3 – четырежды, а генотипы, встречающиеся у ≥ 5 пациентов, представлены в табл. 6. В гомо- и гетерозиготном состоянии пред-

ставлены следующие мутации: F508del, CFTRdele2,3, E92K, W1282X, 3849+10kbC>T, 3849G>A, G85E, W1310X, A96E, S1159F, I506T. Остальные мутации представлены только в гетерозиготном состоянии.

#### Генетическая характеристика больных МВ по регионам РФ

В Ленинградской области генотипированы 100 % больных. В 5,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 13 различных мутаций. F508del определена у 89,7 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций

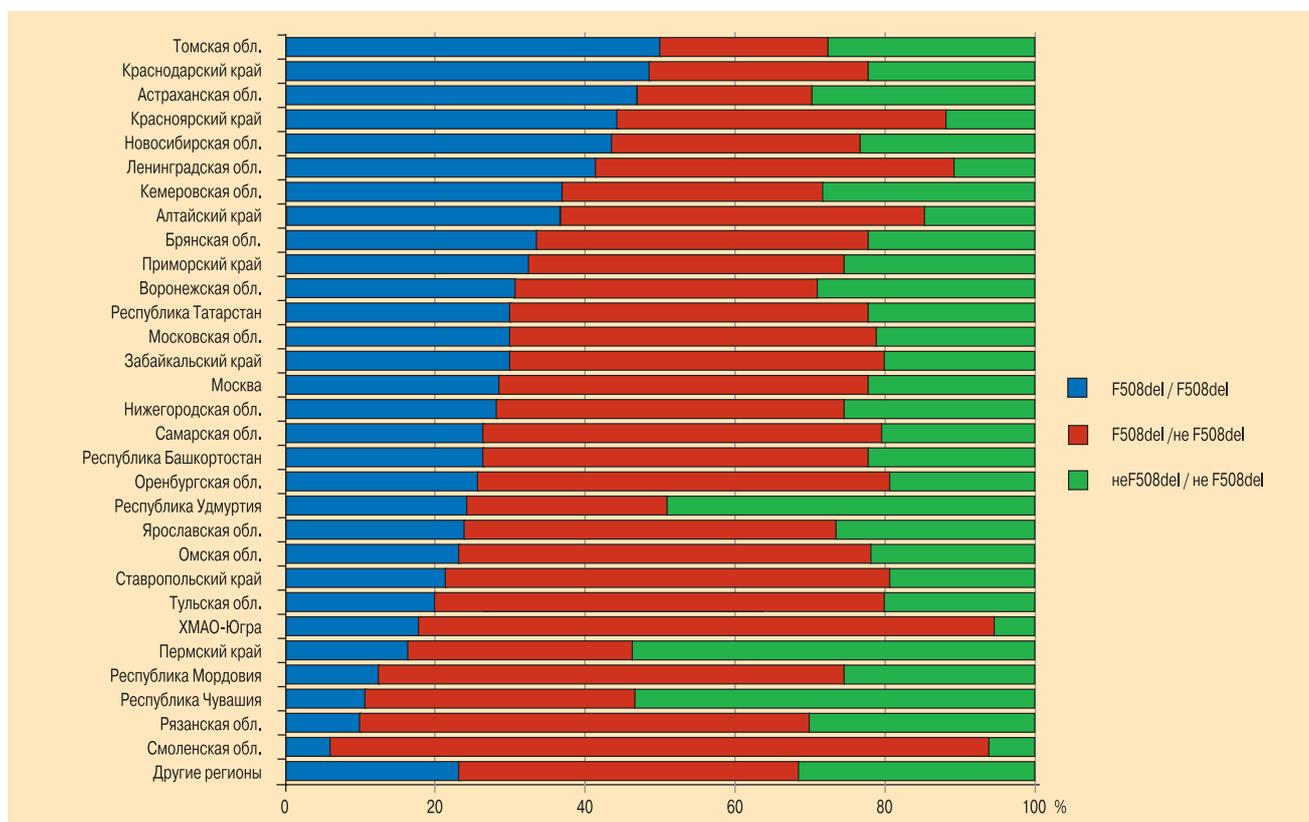


Рис. 5. Соотношение гомо- и гетерозигот по F508del и генотипов без F508del в регионах РФ  
Figure 5. Homozygous/heterozygous F508del genotypes to non-F508del genotypes ratio in regions of Russian Federation

следующая: F508del – 65,51 %, CFTRdele2,3, L1335P, 621+1G>T, 394delTT и 2184insA – по 3,45 %. «Мягкий» генотип выявлен у 14,8 % больных.

В Ярославской области генотипированы 100 % больных. Все аллели идентифицированы. Всего выявлено 28 различных мутаций. F508del определена

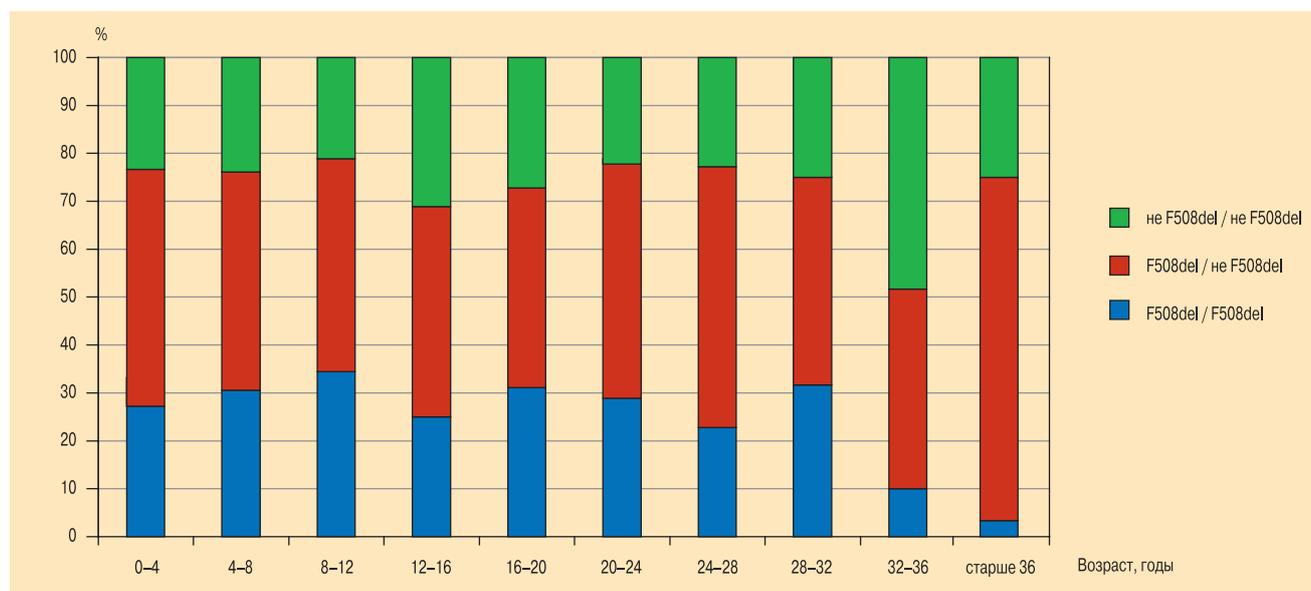


Рис. 6. Распределение гомо- и гетерозигот по F508del и генотипов без F508del в зависимости от возраста  
Figure 6. Age-dependent distribution of homozygous/heterozygous F508del genotypes and non-F508del genotypes

**Таблица 5**  
*Частота гомо- и гетерозигот по F508del, а также генотипов без F508del среди детей и взрослых, %*  
**Table 5**  
*Frequencies of homozygous and heterozygous F508del and non-F508del genotypes in children and adults, %*

Больные МВ	F508del / F508del	F508del / не F508del	Не F508del / не F508del
Дети	30,0	45,7	24,3
Взрослые	24,2	48,5	27,3

**Таблица 6**  
*Частота генотипов в порядке убывания (представлены генотипы, встречающиеся у ≥ 5 пациентов)*  
**Table 6**  
*Genotype frequency (in the descendent order). A genotype was included if it was found in ≥ 5 patients*

№	Генотип	n	№	Генотип	n
1	F508del / F508del	535	20	2184insA / неизвестная мутация	9
2	F508del / неизвестная мутация	335	21	F508del / 3272-16T>A	9
3	Неизвестная мутация / неизвестная мутация	133	22	F508del / S1196X	9
4	F508del / CFTRdele2,3	106	23	F508del / 3821delT	9
5	F508del / 3849+10kbC>T	50	24	W1282X / W1282X	9
6	F508del / 2184insA	39	25	G542X / неизвестная мутация	8
7	F508del / E92K	37	26	R334W / неизвестная мутация	7
8	CFTRdele2,3 / неизвестная мутация	36	27	W1282X / неизвестная мутация	7
9	F508del / 2143delT	35	28	394delTT / неизвестная мутация	6
10	F508del / W1282X	26	29	F508del / 621+1G>T	6
11	F508del / N1303K	23	30	N1303K / неизвестная мутация	6
12	F508del / L138ins	23	31	CFTRdele2,3 / E92K	6
13	F508del / G542X	19	32	F508del / 3944delGT	5
14	E92K / E92K	18	33	1677delTA / неизвестная мутация	5
15	F508del / R334W	17	34	F508del / 3849G>A	5
16	CFTRdele2,3 / CFTRdele2,3	14	35	CFTRdele2,3 / N1303K	5
17	F508del / 394delTT	13	36	F508del / W1282R	5
18	F508del / 2789+5G>A	12	37	CFTRdele2,3 / 3849+10kbC>T	5
19	1677delTA / 1677delTA	10			

у 73,8 % пациентов. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 48,81 %, 394delTT – 5,95 %, N1303K – 4,76 %, 2184insA – 3,57 %, 2143delT – 3,57 %. «Мягкий» генотип выявлен у 19,1 % больных.

В Москве генотипированы 97,0 % больных. В 6,6 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 60 различных мутаций. F508del определена у 77,8 % пациентов. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в регионе в порядке убывания следующая: F508del – 53,09 %, CFTRdele2,3 – 8,18 %, 3849+10kbC>T – 3,55 %, W1282X – 2,93 %, 2184insA – 2,78 %. «Мягкий» генотип выявлен у 21,6 % больных.

В Московской области генотипированы 89,5 % больных. В 11,4 % мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 30 различных мутаций. F508del определена у 79,1 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций следующая: F508del – 54,58 %, CFTRdele2,3 – 9,15 %, 3849+10kbC>T – 3,27 %, L138ins и G542X – по 2,61 %. «Мягкий» генотип выявлен у 23,1 % больных.

В Тульской области генотипированы 66,7 % больных. В 17,5 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 11 различных мутаций. F508del определена у 80,0 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 50,0 %, CFTRdele2,3 – 5,0 %, 3849+10kbC>T и 2143delT – по 5,0 %. «Мягкий» генотип выявлен у 20,0 % больных.

В Рязанской области генотипированы 66,7 % больных. В 30,0 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Выявлено 4 различных мутации. F508del определена у 70,0 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 40,0 %, CFTRdele2,3 – 20,0 %, L138ins и 604insA – по 5,0 %. «Мягкий» генотип выявлен у 20,0 % больных.

В Смоленской области генотипированы 100 % больных. В 29,4 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 6 различных мутаций. F508del определена у 94,1 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 50,0 %, 2184insA – 8,82 %, W1282X, R334W, CFTRdele2,3 и 2143delT – по 2,94 %. «Мягкий» генотип выявлен у 14,3 % больных.

В Брянской области генотипированы 75 % больных. В 22,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 5 различных мутаций. F508del определена у 77,8 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 55,56 %, CFTRdele2,3, 2143delT, 1716+1G>A и 2043delG – по 5,56 %. Больных с «мягким» генотипом не выявлено.

В Воронежской области генотипированы 95,2 % больных. В 32,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 9 различных мутаций. F508del определена у 71,2 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 50,85 %, CFTRdele2,3 – 8,48 %, 3849+10kbC>T, 3849G>A

и 3821delT – по 1,7 %. «Мягкий» генотип выявлен у 12,9 % больных.

В Нижегородской области генотипированы 97,3 % больных. В 29,6 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 11 различных мутаций. F508del определена у 74,6 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в регионе в порядке убывания следующая: F508del – 51,41 %, CFTRdele2,3 – 5,63 %, 2143delT – 4,93 %, L138ins – 2,11 %, 394delTT и N1303K – по 1,41 %. «Мягкий» генотип выявлен у 13,2 % больных.

В Республике Чувашия генотипированы 90,4 % больных. В 14,9 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 4 различных мутации. F508del определена у 46,8 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: E92K – 53,19 %, F508del – 29,79 %, N1303K и W401X – по 1,06 %. «Мягкий» генотип выявлен у 85,4 % больных.

В Республике Удмуртия генотипированы 92,5 % больных. В 46,0 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 8 различных мутаций. F508del определена у 51,3 % больных. Аллельная частота в порядке убывания следующая: F508del – 37,84 %, E92K – 6,76 %, CFTRdele2,3 – 2,7 %, L138ins, R347P, 3272-16T>A, P988R, CFTRdup6b-10 – по 1,35 %. «Мягкий» генотип выявлен у 50,0 % больных.

В Республике Татарстан генотипированы 57,8 % больных. В 28,6 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 11 различных мутаций. F508del определена у 77,8 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 53,97 %, CFTRdele2,3 – 3,97 %, 3849+10kbC>T – 3,18 %, E92K – 2,38 %, 394delTT, 2143delT и 3944delGT – по 1,59 %. «Мягкий» генотип выявлен у 24,2 % больных.

В Республике Мордовия генотипированы 61,5 % больных. В 12,5 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 6 различных мутаций. F508del определена у 75,0 % больных. Аллельная частота в порядке убывания следующая: F508del – 43,75 %, CFTRdele2,3 – 18,75 %, G542X, 3272-16T>A, Q493R и N1303K – по 6,25 %. «Мягкий» генотип выявлен у 20,0 % больных.

В Республике Башкортостан генотипированы 100 % больных. В 30,1 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 17 различных мутаций. F508del определена у 78,1 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 52,05 %, CFTRdele2,3 – 3,43 %, L138ins – 2,05 %, W1282X, 394delTT, E92K и N1303K – по 1,37 %. «Мягкий» генотип выявлен у 22,9 % больных.

В Самарской области генотипированы 47,6 % больных. В 25,5 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 13 различных мутаций. F508del определена у 79,6 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del –

53,06 %, CFTRdele2,3 – 7,14 %, E92K – 3,06 %, 3849+10kbC>T – 2,04 %. «Мягкий» генотип выявлен у 21,4 % больных.

В Пермском крае генотипированы 91,8 % больных. В 49,3 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 13 различных мутаций. F508del определена у 46,3 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 31,3 %, CFTRdele2,3 – 4,48 %, N1303K – 3,73 %, L138ins и 2143delT – по 2,24 %. «Мягкий» генотип выявлен у 30,0 % больных.

В Оренбургской области генотипированы 94,4 % больных. В 29,4 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 9 различных мутаций. F508del определена у 80,4 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 52,94 %, CFTRdele2,3 – 8,82 %, E92K и 394delTT – по 1,96 %. «Мягкий» генотип выявлен у 12,5 % больных.

В Астраханской области генотипированы 89,5 % больных. В 20,6 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 4 различных мутации. F508del определена у 70,6 % больных. Аллельная частота мутаций следующая: F508del – 58,82 %, 3849+10kbC>T – 14,71 %, R334W и 2143delT – по 2,94 %. «Мягкий» генотип выявлен у 30,8 % больных.

В Краснодарском крае генотипированы 91,1 % больных. В 20,1 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 13 различных мутаций. F508del определена у 77,8 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 63,19 %, CFTRdele2,3 – 4,86 %, 2184insA – 2,78 %, 3849+10kbC>T – 2,08 %, W1282X – 1,39 %. «Мягкий» генотип выявлен у 13,2 % больных.

В Ставропольском крае генотипированы 89,7 % больных. В 19,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 17 различных мутаций. F508del определена у 80,8 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 50,96 %, W1282X – 5,77 %, 3849+10kbC>T – 3,85 %, 2143delT – 2,89 %, 2184insA, G542X и 1677delTA – по 1,92 %. «Мягкий» генотип выявлен у 20,6 % больных.

В Ханты-Мансийском автономном округе генотипированы 100 % больных. В 37,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 4 различных мутаций. F508del определена у 94,9 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 56,41 %, E92K – 3,85 %, G542X и 621+1G>T – по 1,28 %. «Мягкий» генотип выявлен у 27,3 % больных.

В Омской области генотипированы 98,3 % больных. В 16,1 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 13 различных мутаций. F508del определена у 78,6 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 50,89 %, CFTR2,3 – 8,93 %, G542X и 2184insA – по 6,25 %, 1677delTA, N1303K, 2143delT и R334W – по

1,79 %. «Мягкий» генотип выявлен у 17,5 % больных.

В Новосибирской области генотипированы 62,9 % больных. В 19,2 % мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 10 различных мутаций. F508del определена у 76,9 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в регионе следующая: F508del – 60,26 %, CFTRdele2,3 – 6,41 %, W1282X, G542X и 2184insA – по 2,56 %. «Мягкий» генотип выявлен у 7,1 % больных.

В Томской области генотипированы 100 % больных. В 11,4 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 6 различных мутаций. F508del определена у 72,7 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 61,36 %, CFTRdele2,3 – 13,64 %, R334W и E92K – по 4,55 %. «Мягкий» генотип выявлен у 21,1 % больных.

В Кемеровской области генотипированы 95,8 % больных. В 22,8 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 10 различных мутаций. F508del определена у 71,7 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 54,35 %, G542X – 5,44 %, CFTRdele2,3 и 2184insA – по 3,26 %, 394delTT, R334W и 3849+10kbC>T – по 2,17 %. «Мягкий» генотип выявлен у 17,9 % больных.

В Красноярском крае генотипированы 100 % больных. В 26,9 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 6 различных мутаций. F508del определена у 88,5 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 66,35 %, CFTRdele2,3 и 394delTT – по 1,92 %, N1303K, 2143delT и 3944delGT – по 0,96 %. Больных с «мягким» генотипом не выявлено.

В Алтайском крае генотипированы 95,4 % больных. В 23,2 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 10 различных мутаций. F508del определена у 85,4 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 60,98 %, CFTRdele2,3 – 3,66 %, 2184insA и W1282X – по 2,44 %. «Мягкий» генотип выявлен у 12,5 % больных.

В Забайкальском крае генотипированы 62,5 % больных. В 25 % случаев патологический аллель не идентифицирован. Всего выявлено 4 различных мутаций. F508del определена у 80,0 % больных. Аллельная частота мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 55,0 %, CFTRdele2,3 – 10,0 %, G542X – 5,0 %, W1282X – 5,0 %. Больных с «мягким» генотипом не выявлено.

В Приморском крае генотипированы 93,0 % больных. В 33,8 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 7 различных мутаций. F508del определена у 75,0 % больных. Аллельная частота мутаций наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 53,75 %, CFTRdele2,3 – 3,75 %, R334W и 2184insA – по 2,50 %. «Мягкий» генотип выявлен у 15,0 % больных.

В т. н. других регионах генотипированы 96,8 % больных. В 8,6 % случаев мутантный аллель не идентифицирован. Всего выявлено 69 различных мутаций. F508del определена у 68,7 % больных. Аллельная частота наиболее распространенных мутаций в порядке убывания следующая: F508del – 46,0 %, CFTRdele2,3 – 6,18 %, W1282X – 4,73 %, 3849+10kbC>T – 3,82 %, 1677delTA – 3,46 %. «Мягкий» генотип выявлен у 29,4 % больных.

## Обсуждение

В России с 2011 г. создан Регистр больных МВ, в котором обобщен большой объем клинико-генетической, антропометрической, функциональной и микробиологической информации. Настоящий анализ Регистра 2014 г., посвященный генетической характеристике больных МВ в России, на данный момент является самым многочисленным отечественным исследованием на эту тему. Данная работа является логическим продолжением отечественных исследований, посвященных генетическому разнообразию больных МВ в России. С момента открытия гена МВ (1989) российских специалистов продолжает беспокоить вопрос: есть ли, а если есть, то в чем особенность генетического профиля российских больных МВ? В достаточной мере эти ответы уже были получены в классических работах Т.Э.Иващенко, В.С.Баранова, Г.Ф.Корытиной, Д.В.Рукавичкина, Н.В.Петровой, О.Н.Одиноквой, Л.П.Назаренко, А.А.Степановой, А.В.Полякова [5–10]. В этих исследованиях не только выявлены общие закономерности распределения в России хорошо известных и ранее описанных мутаций, но и впервые обнаружены новые, и, как оказалось впоследствии, частые и характерные именно для нашей страны мутации.

Необходимо отметить, что число пациентов, проанализированных в Регистре, составляет примерно  $\frac{2}{3}$  от реального числа пациентов с МВ в нашей стране, и почти в 3 раза больше предыдущего – самого многочисленного исследования Н.В.Петровой (2009) [8].

В данной работе продемонстрирован ряд особенностей распределения мутаций как внутри страны, так и в сравнении с западными странами. При сравнении генетического профиля российских больных с аналогичными данными Европейского регистра (2013) (табл. 7) продемонстрированы очевидные различия в распределении мутаций между Россией и Европой [11]. Так, из 15 наиболее распространенных европейских мутаций в России заметно чаще, чем в Европе, встречаются CFTRdele2,3, 3849+10kbC>T и W1282X, и наоборот, такие распространенные в западных странах мутации, как G551D, 1717-1G>A и 2183AA>G, в России единичны. Суммарная аллельная частота мутаций (табл. 7) в Европе составила 76,67 %, их суммарная частота в России – 65,04 %. Общая аллельная частота 15 наиболее встречающихся мутаций в России – 74,52 %. Таким образом, для первых 15 мутаций для России и Европы достигается почти равная аллельная частота, однако спектр мутаций отличается не только качественным составом, но и аллельной частотой.

На общеевропейской частоте некоторых мутаций отразились включенные в Европейский регистр (2013) ( $n = 38\,146$ ) данные пациентов ( $n = 1\,922$ ) из России, что является дополнительным обстоятельством, усиливающим впечатление о различиях между Европой и Россией в частоте и спектре мутаций. Очевидно, что без российской квоты в 207 аллелей общеевропейская частота мутации CFTRdele2,3 вряд ли преодолела бы рубеж в 0,5 % (всего в Европе на-

Таблица 7  
Аллельная частота мутаций в Европейском регистре (2013)  
Table 7  
Mutant allele frequencies in European Register, 2013

Мутация	Число аллелей, n	Аллельная частота, %	Максимальная частота мутации		Россия, аллельная частота (2014), %
			страна	%	
F508del	38 812	62,04	Дания	81,97	51,53
G542X	1 711	2,73	Греция	7,65	1,16
N1303K	1 311	2,10	Италия	5,64	1,43
G551D	879	1,41	Ирландия	8,5	0,03
W1282X	718	1,15	Израиль	23,11	1,80
R117H	689	1,1	Ирландия	2,45	0,08
2789+5G>A	591	0,94	Греция	3,06	0,37
1717-1G>A	574	0,92	Швейцария	2,45	0,03
3849+10kbC>T	491	0,78	Латвия	15,38	2,14
R553X	453	0,72	Литва	11,54	0,16
621+1G>T	360	0,58	Греция	7,14	0,19
R1162X	360	0,58	Словения	5,06	0,08
2183AA>G	353	0,56	Италия	2,05	0,03
CFTRdele2,3	341	0,55	Чехия	6,13	5,93
D1152H	318	0,51	Израиль	5,78	0,08

считывается 341 аллель данной мутации). Определенную роль в повышении общеевропейской частоты сыграли включение «российской доли» мутаций 3849+10kbC>T (76 из 491 аллеля) и W1282X (50 из 718 аллелей).

К сожалению, информация, касающаяся генетики в Европейском регистре, представлена достаточно узко. Продемонстрированы мутации с общей аллельной частотой > 0,5 %, число которых, как указано, составляет 15 (см. табл. 7). Показаны страны, где та или иная из этих 15 мутаций максимальной распространена, но нет информации по аллельной частоте в каждой стране, включенной в регистр. Несмотря на огромную выборку больных МВ ( $n = 38\,146$ ) из 27 стран, отследить закономерности распределения мутаций в Европе по данным регистра сложно [11]. Общеизвестный ранее выявленный вектор снижения частоты мутации F508del с северо-запада на юго-восток можно проследить и по данным Регистра (2013): в Дании частота составила 81,97 %, в Израиле – 23,77 %. Аналогичный вектор снижения отмечен и для гомо-, и для гетерозигот по F508del. Второй общеизвестный факт: более широкое распространение и разнообразие мутаций в гене *CFTR* в средиземноморском бассейне, чем в странах Северной Европы, также косвенно можно отследить по Регистру: незначительная доля гомозигот по F508del в Израиле, Италии, Греции, Испании оставляет «нишу» для других мутаций. Такие закономерности объясняются более очевидными миграционными потоками народов, проживающих вблизи возможных путей сообщения, в частности Средиземного моря.

В России аллельная частота, доля гомо- и гетерозигот по F508del приближается к показателям средиземноморских стран, что, конечно, нельзя объяснить средиземноморской миграцией, а в большей степени обусловлено этническими особенностями российской популяции, сформировавшейся на стыке Европы и Азии.

В целом F508del встречается реже, чем в Европе. Европейский вектор снижения мутации с северо-запада на юго-восток в России отмечен в работе *Н.В.Петровой* (2009) [8]. В данном исследовании только косвенно прослеживается тенденция к снижению частоты F508del в европейской части России с северо-запада на юго-восток: аллельная частота в Ленинградской области составляет 65,51 %, в Московской области – 54,58 %, в Ставропольском крае – 50,96 %. С другой стороны, частота F508del в Краснодарском крае – 63,19 % – сопоставима с показателями Ленинградской области.

Если общеевропейский вектор снижения F508del малоприменим к России, то очевидна меньшая частота F508del в субъектах РФ с меньшей плотностью русского населения. Ярким примером такого региона является Чувашия, где самой частой мутацией МВ является вовсе не F508del. E92K – мутация, характерная для чувашей, – не только доминирует в своем регионе с двукратным преимуществом перед F508del, но и встречается еще в 13 регионах стра-

ны [7, 10, 12]. Выявление отечественными генетиками мутации E92K является несомненным успехом последних лет, что еще раз подтверждается ее значительной аллельной частотой, которая в РФ составляет 2,62 %. Вполне вероятно, что если в Национальный регистр включить регионы с достаточной долей чувашского населения, например, Ульяновскую область, то ее аллельная частота будет еще выше. Очевидно, что дополнительно выявление этой мутации можно осуществить повторным проведением исследования у пациентов, которые ранее не обследовались на наличие E92K.

Можно предположить, что в таких регионах, как Республика Удмуртия, Мордовия, Пермский край, где отмечается низкая встречаемость F508del, значительна доля невыявленных мутаций и высока плотность финно-угорских народностей, также имеется одна или несколько мутаций, характерных для этих этносов. На одну из них может претендовать недавно выявленная мутация 3272-16T>A, с относительно высокой частотой, уже обнаруженная в упомянутых регионах [13].

Таким образом, в европейской части России, несмотря на отсутствие выраженного вектора снижения F508del с северо-запада на юго-восток, имеется более отчетливый тренд снижения частоты F508del в сторону регионов с меньшей плотностью славянского населения – из Центральной России к Волго-Уральскому региону.

Стабильные показатели аллельной частоты F508del (> 50 % в каждом регионе) определены относительно равномерным распределением и доминированием русских среди населения Сибири и Дальнего Востока. Это не согласуется с результатами работ *О.Н.Одиноквой*, *Л.П.Назаренко* (2006) и *Н.В.Петровой* (2009), где выявлена меньшая частота F508del в субъектах РФ за Уралом [8, 9]. Скорее всего, эти различия обусловлены качеством и количеством настоящей выборки.

Спектр мутаций, выявленный у больных МВ Сибири и Дальнего Востока, достаточно однообразен и схож со спектром мутаций центральных регионов России с доминирующим славянским населением. Однако здесь можно выделить свои особенности: относительно высокая частота мутации G542X (Омская область – 6,25 %, Кемеровская область – 5,44 %, Забайкальский край – 5,0 %, Новосибирская область – 2,56 %) и 394delTT (Кемеровская область – 2,17 %, Красноярский край – 1,92 %, Новосибирская область – 1,28 %, Алтайский край – 1,22 %). Если высокую долю «средиземноморской» G542X сложно объяснить миграционными процессами из южной Европы, то относительно большая распространенность «скандинавской» 394delTT может быть обусловлена историческим влиянием северных народов в формировании населения России. В России скандинавское происхождение мутации 394delTT косвенно подтверждается относительно высокой частотой в Ленинградской области – 3,45 %. Но самая высокая встречаемость этой мутации отмечена в Ярославской области, где ее частота составила

5,95 %, что, скорее, указывает на, возможно, финно-угорский, а не «скандинавский» источник происхождения мутации 394delTT.

Наряду с высокой частотой 394delTT распространенность других мутаций в Ярославской области вызывает определенный интерес: высокая доля другой «средиземноморской» мутации — N1303K, относительно меньшая частота F508del и CFTRdele2,3, высокая частота 2184insA и 2143delT и неоднократная встречаемость редких мутаций — 3849G>A, W1310X и 624delT. Пока однозначный ответ на вопрос о меньшей встречаемости F508del (48,81 %) и CFTRdele2,3 (1,19 %) в Ярославской области найти сложно, ведь 95 % населения региона составляют русские и расстояние до Москвы и Московской области — всего лишь 200–300 км. При этом частота F508del в Москве и Московской области составляет 53,09 и 54,58 %, а CFTRdele2,3 — 8,18 и 9,15 % соответственно, что значительно выше, чем в Ярославской области. Примечательно, что это относительно небольшое расстояние между регионами привело к значительному снижению частоты мутации 394delTT — от 5,95 % в Ярославской области до 0,33 % — в Московской области и 0,15 % — в Москве. Вероятно, верхнее Поволжье исторически явилось неким рубежом миграции народов с севера, что отразилось на спектре мутаций в Ярославской области. Это предположение подтверждает факт отсутствия выявления «скандинавской» мутации 394delTT в регионах европейской части России южнее Московской области, и только однократно она встретилась в поволжских регионах (Нижегородская и Самарская области). При этом данная мутация дважды зафиксирована в Башкортостане, что подтверждает ее финно-угорское происхождение [8, 9]. Наверное, большую ясность в выявлении особенностей распределения мутаций в северных регионах внесло бы включение в регистр Санкт-Петербурга, Республики Карелия, Коми, Мурманской, Новгородской, Псковской, Вологодской, Архангельской и Калининградской областей. Также в выяснении особенностей генетического профиля больных МВ Верхнего Поволжья помогло бы присоединение к работе регистров Тверской, Костромской и Ивановской областей.

Если для мутации 394delTT в европейской части России можно отследить вектор снижения с севера на юг, то для мутации W1282X, скорее, наоборот — с юга на север. Ее аллельная частота с пиком встречаемости в 5,77 % в Ставропольском крае сменяется на частоту 2,93 % в Москве и ни разу данная мутация не определена среди больных Ярославской и Ленинградской областей.

Мутация W1282X характерна для евреев-ашкенази и встречается в Израиле с частотой 23,11 %. Большая плотность этой мутации в южных регионах обусловлена не только территориальной близостью к традиционному проживанию евреев-ашкенази, но и чрезвычайно высокой частотой W1282X у карачаевцев. Так, в недавней работе *Н.В.Петровой и соавт.* при исследовании больных МВ из Карачаево-Черкессии W1282X выявлена на 18 из 20 аллелей, при-

чем мутация F508del вообще отсутствовала среди карачаевцев, больных МВ. Также по результатам анализа гаплотипов ДНК-маркеров показано, что источники проникновения мутации W1282X в Карачаево-Черкессию и восточно-европейские регионы России различны [14]. Аллельная частота мутации W1282X среди т. н. других регионов составила 4,73 %. Учитывая, что в т. н. другие регионы включена большая когорта детей из кавказских республик, наблюдающихся в ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России (Москва), то очевидна высокая концентрация этой мутации в кавказских республиках.

Мутация 1677delTA, описанная *Т.Э.Иващенко*, в отличие от W1282X, имеет четко выраженное и исключительно «кавказское» происхождение, распространена во многих регионах и встречается почти исключительно в семьях грузин, мегрелов, чеченцев [5]. Косвенным обстоятельством, подтверждающим высокую концентрацию мутации 1677delTA на Кавказе, является ее аллельная частота среди т. н. других регионов, равная 3,46 %.

Можно предположить, что если бы в Регистре отдельными субъектами были представлены Карачаево-Черкесская и Чеченская республики, то, вероятно, частота мутаций W1282X и 1677delTA в них доминировала бы над F508del, соответственно так же, как и преобладание E92K над F508del в Чувашии.

CFTRdele2,3 — т. н. славянская [15] мутация, впервые в Европейском регистре (2013) преодолела общеевропейский порог 0,5 % за счет включения данных из России. С момента ее выявления в 2000 г., по данным разных исследователей, она всегда занимает 2-е место по встречаемости среди мутаций МВ в России [2, 5–9]. В Национальном регистре (2014) мутация CFTRdele2,3 не встретилась только в 3 из 30 регионов. По данным Регистра очевидно, что частота мутации CFTRdele2,3 убывает симметрично на север и на юг, что частично соответствует ранее выявленному тренду «клиновидного» снижения частоты с востока на запад в сторону европейских стран [15]. Таким образом, максимальная плотность данной мутации отмечена в Центральной России, в областях с преимущественно русским населением.

Славянское происхождение, вероятно, имеют и частые, характерные для России мутации со сдвигом рамки считывания — 2143delT и 2184insA [5, 8, 16]. Их частота в разных регионах варьируется, но вместе или раздельно эти мутации представлены почти в каждом субъекте РФ.

Фенотипическими особенностями «мягких» генотипов, которые обуславливают позднюю и иногда сверхпозднюю диагностику заболевания [17], являются отсутствие или позднее развитие панкреатической недостаточности, минимизация осложнений со стороны органов пищеварения, а в ряде случаев — отрицательный или сомнительный потовый тест. Эти обстоятельства продолжают подогревать интерес к поиску «мягких» генотипов МВ среди пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. Несмотря на ограниченное число «мягких»

мутаций и их относительно невысокую суммарную аллельную частоту по сравнению с «тяжелыми», доля «мягких» генотипов значительна. Отчасти это определяется доминированием эффекта «мягкой» мутации над «тяжелой» при сочетании их в одном генотипе. Увеличивающаяся доля «мягких» генотипов в старших возрастных группах обусловлена как диагностикой у взрослых больных, так и лучшей выживаемостью этой группы пациентов [17]. Вытеснение «тяжелых» генотипов «мягкими» отражается также в снижении доли самого распространенного «тяжелого» генотипа F508del/F508del среди пациентов старше 18 лет.

Распространенность «мягких» мутаций в России выше, чем в Европе, их суммарная аллельная частота среди 15 наиболее распространенных мутаций в Европе в 2013 г. (см. табл. 7) составила 3,33 % (R117H, 2789+5G>A, 3849+10kbC>T и D1152H), в то время как в российском Регистре их частота выше в  $\geq 2$  раза – 6,93 % (E92K, 3849+10kbC>T, L138ins, R334W и 2789+5G>A).

Увеличение доли «мягких» мутаций на протяжении времени в популяции больных МВ в Европе можно проследить, сравнивая Европейский регистр 2010 и 2013 гг. Так, в 2010 г. суммарная аллельная частота «мягких» мутаций среди таковых с частотой  $> 0,5$  % составляла 2,54 %, в то время как в 2013 г. – 3,33 % [11, 18].

В России эта тенденция еще более очевидна: в исследовании *Н.В.Петровой* в 2009 г. среди 15 наиболее частых мутаций доля «мягких» составила 3,2 %, в настоящей работе – 6,93 %. Увеличение частоты «мягких» мутаций в России за последние годы объясняется рядом объективных факторов: выявлением новых «мягких» мутаций, таких как E92K, 3272-16T>A, улучшением идентификации мутации 3849+10kbC>T, а также включением упомянутых мутаций в спектр рутинно выявляемых в ведущих ДНК-лабораториях страны. Дополнительным важнейшим обстоятельством в увеличении доли «мягких» мутаций необходимо отметить значительно возросшую диагностику МВ у взрослых пациентов. Так, за 20 лет работы лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России диагноз во взрослом возрасте был установлен нескольким десяткам больных, и в большей мере – в последние годы [19, 20]. Популяризация информации о фенотипической неоднородности МВ и особенностях «мягких» генотипов привела к достаточно высокой диагностике МВ в старшем возрасте и в регионах РФ. И последним фактором, объясняющим рост доли «мягких» мутаций, является лучшая выживаемость «мягких» генотипов и их бо́льшая сохранность в популяции больных МВ соответственно [17].

Говоря о «мягких» мутациях в России, нельзя не сказать о мутации L138ins. Впервые выявленная *Н.В.Петровой*, эта мутация в дальнейшем была описана у больных во многих регионах страны [8]. Аллельная частота в России, приближающаяся к 1 %, и редкая встречаемость в западных странах говорит о том, что она характерна именно для российских

больных. Недавно описанная «мягкая» мутация 3272-16T>A уже неоднократно выявлена в РФ, и ее аллельная частота составляет сейчас 0,34 %. Учитывая, что она входит в рутинный спектр CFTR-мутаций только в одной лаборатории РФ, можно ожидать ее значительно бо́льшую аллельную частоту при включении в панели других генетических лабораторий страны.

Частота генотипов является отражением распространенности мутаций МВ. Обращает на себя внимание гомозиготность по редким мутациям: выяснение этнической принадлежности пациентов-носителей таких генотипов может пролить свет на встречаемость определенных мутаций у разных этносов. Так, у 1 пациента с генотипом S1159F/S1159F родители – кумыки, а у 1 больного с A96E/A96E – аварцы. Таким образом, можно предположить, что эти мутации являются характерными для данных этнических групп.

Не менее информативным может быть выявление редких мутаций в гетерозиготном состоянии у пациентов, относящихся к малочисленным этническим группам. Так, у абазинца выявлена мутация K1468R [21], у калмыка – 1725delT, у осетина определен генотип 2118del4/1248+1G>A. По сообщениям генетиков из Томска (*Л.П.Назаренко* и *О.Н.Одинокова*) мутация Q98R детектирована ими у лиц бурятского происхождения. В Регистре (2014) Республика Бурятия не представлена, однако дважды выявлена мутация Q98R. В 1 случае у пациента с генотипом G542X/Q98R мать – корейской национальности, что подтверждает азиатское происхождение мутации Q98R, а у отца пациента, который является армянином, подтверждена мутация G542X. Значительная распространенность мутации G542X у армян была замечена и раньше [8], чем, вероятно, может быть обусловлена относительно высокая встречаемость этой «средиземноморской» мутации в России.

В табл. 8 представлены наиболее характерные для России и для определенных этносов мутации.

### Ограничения исследования

Организация работы Регистра больных МВ в Российской Федерации подразумевает возможность неполной объективизации данных. Присылаемый материал систематизируется оргкомитетом Регистра исключительно на доверии. Таким образом, структура и частота конкретных мутаций в регионах РФ не подвергалась ревизии в центральных референсных генетических лабораториях.

Также существенным ограничением исследования является недостаточное число регионов, в которых представлены все больные всех возрастов – и дети, и взрослые. Таких регионов всего лишь 30, при этом субъектов РФ на конец 2014 г. – 85. Это обстоятельство лимитировало рассуждения о закономерностях распространенности мутаций. К тому же среди представленных больных ( $n = 2\ 131$ ) в Регистре только у 89,0 % проведено генетическое исследование, а идентифицировано всего лишь 81,2 % аллелей, что в абсолютной величине составило 3 072 ал-

**Таблица 8**  
**Специфические для России и ее этносов мутации**  
**Table 8**  
**Mutation which are specific for Russia and ethnic groups in Russian Federation**

Мутация	Аллельная частота, %	Этническая группа	Выявление / описание в РФ
CFTRdele2,3 («славянская»)	5,93	Славяне	Т. Dork et al. (2000) [15]
E92K («чувашская»)	2,62	Чуваши, другие тюркские народы	А.А. Степанова и соавт. (2012) [10], Д.В. Рукавичкин (2007) [7]
2184insA	1,8	Славяне	С. Verlingue et al. (1995) [16], Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов [5], Н.В. Петрова (2009) [8]
W1282X	1,8	Карачаевцы	Н.В. Петрова и соавт. (2015) [14]
2143delT	1,69	Славяне	С. Verlingue et al. (1995) [16], Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов [5], Н.В. Петрова (2009) [8]
1677delTA («кавказская»)	0,98	Жители Кавказа	Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов (2002) [5]
L138ins	0,95	Славяне	Н.В. Петрова (2009) [8]
S466X, S466X-R1070Q	0,37	Славяне, тюрки	Н.В. Петрова, Н.Ю. Каширская, А.В. Поляков [публикация в печати]
S1196X	0,37	Славяне	Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов (2002) [5]
3272-16T>A	0,34	Славяне, финно-угры	С.А. Красовский и соавт. (2015) [13]
W1282R	0,29	Славяне	Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов (2002) [5]
S1159F	0,08	Вероятно, кумыки	–
Q98R	0,05	Буряты, лица азиатского происхождения	Л.П. Назаренко, О.Н. Одиноква (2015) [публикация в печати]
A96E	0,05	Вероятно, аварцы	–

лея. Расчетное число больных в РФ, согласно данным Регистра (2014), должно составлять 3 380 человек, что соответствует 6 760 аллелям. Таким образом, несмотря на масштабность настоящего анализа, абсолютное число проанализированных аллелей в данном исследовании составляет < 50 % предполагаемого их числа в стране.

Очевидным является также факт неоднородности генетического обследования в различных регионах: от проведения исследования в начале 1990-х гг. только на наличие мутации F508del без повторения анализа на более широкий спектр в последующем – до выявления мутаций у большинства больных в регионе с помощью высокоточных современных методов, в частности секвенирования кодирующей части гена. Можно предположить, что если всем больным МВ в РФ провести исследование на спектр из 30 мутаций, применяемый в ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН, то аллельная частота некоторых из них существенно изменилась бы в сторону повышения.

Сохраняется определенный разрыв в передаче информации между генетиками и клиницистами в некоторых регионах. Различия в спектре и частоте мутаций в работе Д.В. Рукавичкина (2007) и данных по Краснодарскому краю (2014) можно отчасти объяснить изменениями спектра мутаций за 7 прошедших лет. К сожалению, представленный в Регистре (2014) спектр мутаций больных в Башкортостане отличается от результатов генетического исследования, проведенного в это же время башкирскими генетиками [22].

Настоящее исследование основано на данных национального Регистра (2014), т. е. в анализ не включены мутации и больные, которые по определенным причинам не вошли в Регистр отчетного года, чаще всего – это пациенты, умершие до 2014 г.

## Заключение

Впервые в России проведена оценка генетического профиля больных МВ по данным Национального регистра. Среди особенностей генетики российских больных можно выделить меньшую частоту доминирующих в мире мутаций – F508del, G542X, G551D, N1303K, 1717-1G>A, 2183AA>G и наоборот – более высокую частоту мутаций, являющихся относительно редкими в западноевропейских странах – CFTRdele2,3, E92K, 2184insA, 2143delT, 1677delTA, L138ins. Важнейшей особенностью генетического профиля российских больных МВ является значительная частота «мягких» мутаций, что закономерно является следствием их высокой популяционной частоты, что, в свою очередь, диктует необходимость дальнейшего тщательного поиска МВ среди «неопытных» пульмонологических больных подросткового и взрослого возраста.

Будущее развитие Регистра видится в уточнении аллельной частоты и повышении уровня идентификации мутаций, в т. ч. характерных для малочисленных этносов. Результатом слаженной работы генетических лабораторий и обобщения данных Регистра должно стать создание оптимальной панели мутаций для эффективной диагностики МВ в РФ.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

## Литература

1. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. *Терапевтический архив*. 2012; 3: 54–58.
2. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального ре-

- гистра. Педиатрия. *Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
3. <http://www.genet.sickkids.on.ca>
  4. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 8: 179–196.
  5. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Молекулярно-генетические и биохимические основы патогенеза муковисцидоза. СПб: Интермедика; 2002.
  6. Кoryтина Г.Ф., Викторова Т.В., Байкова Г.В., Хуснутдинова Э.К. Анализ спектра мутаций и полиморфных локусов гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза в Башкортостане. *Генетика*. 2002; 38 (9): 1270–1275.
  7. Рукавичкин Д.В. Клинико-генотипический полиморфизм муковисцидоза среди населения Краснодарского края: Дисс. ... канд. мед. наук. Краснодар; 2007.
  8. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Дисс. ... д-ра биол. наук. М.; 2009.
  9. Одинокова О.Н., Назаренко Л.П., Диденко Л.И. и др. Подтверждающая молекулярная диагностика муковисцидоза у новорожденных, выявленных в ходе неонатального скрининга в Томской области. В кн.: VIII Национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых»: Сборник статей и тезисов. Ярославль; 2007: 108–109.
  10. Степанова А.А., Аbruкова А.В., Саваскина Е.Н. и др. Мутация p.E92K – основная причина муковисцидоза у чувашей. *Генетика*. 2012; 48 (7): 731–737.
  11. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2013. [www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)
  12. Голубцова О.И., Красовский С.А., Кожевникова С.Л. и др. Клинические особенности поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом в Чувашской республике. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (4): 54–59.
  13. Krasovskiy S., Amelina E., Usacheva M. et al. Mild cystic fibrosis phenotype in adult patients with novel 3272-16T>A mutation. *Cyst. Fibros.* 2015; 14 (Suppl. 1): S58.
  14. Петрова Н.В., Тимковская Е.Е., Васильева Т.А. и др. Особенности спектра мутаций в гене CFTR у больных муковисцидозом в Карачаево-Черкессии. *Медицинская генетика*. 2015; 14 (7): 32–36.
  15. Dork T., Macek M., Mekus F. et al. Characterization of a novel 21-kb deletion, CFTRdele2,3(21kb), in the CFTR gene: a cystic fibrosis mutation of Slavic origin common in Central and East Europe. *Hum. Genet.* 2000; 106: 259–268.
  16. Verlingue C., Kapranov N.I., Mercier B. et al. Complete screening of the coding sequence of the CFTR gene in a sample of CF patients from Russia: Identification of three novel mutations. *Hum. Genet.* 1995; 5: 205–209.
  17. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. и др. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей «мягких» мутаций. *Пульмонология*. 2012; 6: 5–11.
  18. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2010. [www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)
  19. Красовский С.А., Усачева М.В., Амелина Е.Л. и др. Диагноз муковисцидоз во взрослом возрасте: фенотипические особенности больных. В кн.: XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов. М.; 2014: 154.
  20. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Усачева М.В. и др. Фенотипические особенности взрослых больных муковисцидозом – носителей мутации 3849+10kbC>T. *Пульмонология*. 2014; 1: 71–76.
  21. Гембицкая Т.Е., Иващенко Т.Э., Черменский А.Г., Насыхова Ю.А. Фенотипические особенности и генетическая неоднородность больных при поздней манифестации и неклассическом течении муковисцидоза. *Пульмонология*. 2014; 1: 66–70.
  22. Аюпова А.Х., Караванова Е.А., Фаттахова Е.А., Фролов А.Л. Распределение мутаций гена муковисцидоза в республике Башкортостан. В кн.: XII Национальный конгресс с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза»: Сборник тезисов. 2015: 26–28.

Поступила 24.03.16  
УДК 616.24-003.4-056.7

## References

1. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. Cystic fibrosis in adults: survival growth at Moscow and Moscow region. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 3: 54–58 (in Russian).
2. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: development of the National Register. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 44–55 (in Russian).
3. <http://www.genet.sickkids.on.ca>
4. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 8: 179–196.
5. Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Molecular and Biochemical Basis for Pathogenesis of Cystic Fibrosis. Saint-Petersburg: Intermedika; 2002 (in Russian).
6. Korytina G.F., Viktorova T.V., Baykova G.V., Khusnutdinova E.K. An analysis of mutations and polymorphism of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in Republic of Bashkortostan. *Genetika*. 2002; 38 (9): 1270–1275 (in Russian).
7. Rukavichkin D.V. Clinical and genetic variety of cystic fibrosis in population of Krasnodar krai: Diss. Krasnodar; 2007. 1270–1275 (in Russian).
8. Petrova N.V. Molecular and clinical genotyping of cystic fibrosis in Russian population: Diss. Moscow; 2009 (in Russian).
9. Odiokova O.N., Nazarenko L.P., Didenko L.I. et al. Confirmatory molecular testing for cystic fibrosis in newborns with positive neonatal screening results. In: Abstract and Paper Book of the 8<sup>th</sup> National Congress «Cystic Fibrosis in Children and Adults». Yaroslavl; 2007: 108–109 (in Russian).
10. Stepanova A.A., Abruкова A.V., Savaskina E.N. et al. p.E92K mutation as the principal cause of cystic fibrosis in Chuvash population. *Genetika*. 2012; 48 (7): 731–737 (in Russian).
11. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2013. [www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)
12. Golubtsova O.I., Krasovskiy S.A., Kozhevnikova S.L. et al. Clinical features of respiratory disease in children with cystic fibrosis in Chuvash Republic. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012; 11 (4): 54–59 (in Russian).
13. Krasovskiy S., Amelina E., Usacheva M. et al. Mild cystic fibrosis phenotype in adult patients with novel 3272-16T>A mutation. *Cyst. Fibros.* 2015; 14 (Suppl. 1): S58.
14. Petrova N.V., Timkovskaya E.E., Vasil'eva T.A. et al. CFTR gene mutation spectrum in cystic fibrosis patients in Karachaevo-Cherkessiya. *Meditsinskaya genetika*. 2015; 14 (7): 32–36 (in Russian).

15. Dork T., Macek M., Mekus F. et al. Characterization of a novel 21-kb deletion, CFTRdele2,3(21kb), in the CFTR gene: a cystic fibrosis mutation of Slavic origin common in Central and East Europe. *Hum. Genet.* 2000; 106: 259–268.
16. Verlingue C., Kapranov N.I., Mercier B. et al. Complete screening of the coding sequence of the CFTR gene in a sample of CF patients from Russia: Identification of three novel mutations. *Hum. Genet.* 1995; 5: 205–209.
17. Krasovskiy S.A., Petrova N.V., Stepanova A.A. et al. Clinical course of cystic fibrosis in adult carriers of “mild” mutations. *Pul'monologiya.* 2012; 6: 5–11 (in Russian).
18. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2010. [www.ecfs.eu](http://www.ecfs.eu)
19. Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Amelina E.L. et al. Diagnosis of cystic fibrosis in adults: phenotypes. In: The 24<sup>th</sup> Russian National Congress on respiratory diseases. Collected papers. Moscow; 2014: 154 (in Russian).
20. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Usacheva M.V. et al. Phenotypic features of adult cystic fibrosis carriers of 3849+10kbC>T mutation. *Pul'monologiya.* 2014; 1: 71–76 (in Russian).
21. Gembitskaya T.E., Ivashchenko T.E., Chermenskiy A.G., Nasykhova Yu.A. Phenotypic features and genetic heterogeneity of patients with late onset and atypical course of cystic fibrosis. *Pul'monologiya.* 2014; 1: 66–70 (in Russian).
22. Ayupova A.Kh., Karavanova E.A., Fattakhova E.A., Frolov A.L. Distribution of cystic fibrosis gene mutations in Republic of Bashkortostan. In: The 12<sup>th</sup> National Congress “Actual Issues of Cystic Fibrosis”. An Abstract Book. 2015: 26–28 (in Russian).

Received March 24, 2016  
UDC 616.24-003.4-056.7

#### Информация об авторах

**Красовский Станислав Александрович** – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru  
**Каширская Наталья Юрьевна** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru  
**Черняк Александр Владимирович** – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru  
**Амелина Елена Львовна** – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru  
**Петрова Ника Валентиновна** – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: npetrova63@mail.ru  
**Поляков Александр Владимирович** – д. б. н., профессор, зав. лабораторией ДНК-диагностики ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: apol@dnlab.ru  
**Кондратьева Елена Ивановна** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru  
**Воронкова Анна Юрьевна** – к. м. н., ст. научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: voronkova111@yandex.ru  
**Усачева Мария Валерьевна** – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru  
**Адян Тагуи Аветиковна** – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru  
**Степанова Анна Александровна** – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: sanu@yandex.ru  
**Алимова Ирина Леонидовна** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4812) 55-54-94; e-mail: iri-alimova@yandex.ru  
**Ашерова Ирина Карловна** – д. м. н., зав. отделением пульмонологии ГУЗ Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (4852) 25-24-43; e-mail: irina\_asherova@mail.ru

**Байкова Галина Владимировна** – к. м. н., зав. отделением пульмонологии ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан; тел.: (347) 254-88-84; e-mail: gala\_fom@list.ru  
**Басиля Арсен Валерьевич** – главный областной пульмонолог Департамента здравоохранения Минздрава Тульской области, зав. пульмонологическим отделением ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница»; тел.: (4872) 48-49-54; e-mail: basiliya@mail.ru  
**Бойцова Евгения Викторовна** – д. м. н., зав. лабораторией детской пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru  
**Борисов Алексей Валерьевич** – врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина» Минздрава Самарской области; тел.: (846) 956-43-11; e-mail: borisov2301@yandex.ru  
**Брисин Виктор Юрьевич** – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края; тел.: (861) 262-64-54; e-mail: brisin@inbox.ru  
**Васильева Елена Александровна** – врач-педиатр инфекционного боксированного отделения ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 им. Н.Н.Ивановой»; тел.: (846) 260-37-05; e-mail: vasiljeva@rcf.ru  
**Васильева Татьяна Геннадьевна** – д. м. н., зав. Краевой детской консультативной поликлиникой ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»; тел.: (423) 240-61-24; e-mail: vladmedic@mail.primorye.ru  
**Водовозова Элла Владимировна** – к. м. н., доцент, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (8652) 35-73-38; e-mail: vodovozovaev@mail.ru  
**Воронин Сергей Владимирович** – к. м. н., зав. Краевой медико-генетической консультацией ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»; тел.: (423) 242-84-92; e-mail: voroninsvklad@mail.ru  
**Гаймоленко Инесса Никандровна** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: (3022) 23-63-70; e-mail: ingaim@mail.ru  
**Голубцова Ольга Игоревна** – к. м. н., зав. отделением пульмонологии и аллергологии БУ Чувашской Республики «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики; тел.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru  
**Горина Юлия Викторовна** – к. м. н., ст. научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru  
**Назаренко Людмила Павловна** – д. м. н., профессор, зав. лабораторией наследственной патологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» Сибирского отделения РАН; тел.: (3822) 53-36-25; e-mail: ludmila.nazarenko@medgenetics.ru  
**Одиноква Ольга Николаевна** – к. б. н., ведущий научный сотрудник, врач лабораторной генетики ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинской генетики» Сибирского отделения РАН; тел.: (3822) 53-56-81; e-mail: olga.odinokova@medgenetics.ru  
**Гембицкая Татьяна Евгеньевна** – д. м. н., профессор, зав. отделом терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoz\_otd@mail.ru  
**Никонова Виктория Сергеевна** – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: nikonovavs@mail.ru  
**Дьячкова Анна Альбертовна** – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева» Минобрнауки России; тел.: (8342) 76-10-34; e-mail: dalim4@mail.ru  
**Сергиенко Диана Фикретовна** – д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: (8512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru  
**Енина Елена Александровна** – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница»; тел.: (903) 445-96-14; e-mail: enina\_ea@rambler.ru  
**Ерзутова Марина Валерьевна** – к. м. н., научный сотрудник отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушений обмена веществ» ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России; тел.: (831) 43-615-90; e-mail: ermariva@mail.ru  
**Зинченко Юлия Сергеевна** – клинический ординатор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (921) 373-45-18; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru  
**Зоненко Оксана Григорьевна** – ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А.Таболкина ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru  
**Иванова Дарья Михайловна** – младший научный сотрудник лаборатории детской пульмонологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 542-53-62; e-mail: ptilota2009@yandex.ru  
 Ильенкова Наталья Анатольевна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (902) 940-48-71; e-mail: ilenkova1@mail.ru  
 Кадырова Диана Вячеславовна – врач-пульмонолог Консультативной поликлиники № 1 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (905) 317-33-06; e-mail: dvkadyrova@gmail.ru

#### Author information

*Krasovskiy Stanislav Aleksandrovich*, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru  
*Kashirskaya Nataliya Yur'evna*, MD, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru  
*Chernyak Aleksandr Vladimirovich*, PhD, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru  
*Amelina Elena L'vovna*, PhD, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru  
*Petrova Nika Valentinovna*, MD in Biology, Chief Scientist at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: npetrova63@mail.ru  
*Polyakov Aleksandr Vladimirovich*, MD in Biology, Professor, Head of DNA Diagnostics Laboratory, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 324-87-72; e-mail: apol@dnalab.ru  
*Kondrat'eva Elena Ivanovna*, MD, Professor, Principal Researcher at Scientific and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru  
*Voronkova Anna Yur'evna*, PhD, Senior Researcher at Scientific and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: voronkova111@yandex.ru  
*Usacheva Mariya Valer'evna*, Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru  
*Adyan Tagui Avetikovna*, PhD, Researcher at DNA Diagnosis Laboratory, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 324-87-72; e-mail: tagui.adyan@yandex.ru  
*Stepanova Anna Aleksandrovna*, PhD, Researcher at DNA Diagnostics Laboratory, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 324-87-72; e-mail: cany@yandex.ru  
*Alimova Irina Leonidovna*, MD, Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 55-54-94; e-mail: iri-alimova@yandex.ru  
*Asherova Irina Karlovna*, MD, Head of Pulmonology Division, Pediatric State Clinical Hospital No.1; tel.: (4852) 25-24-43; e-mail: irina\_asherova@mail.ru  
*Baykova Galina Vladimirovna*, PhD, Head of Pulmonology Division, Republic State Pediatric Clinical Hospital; tel.: (347) 254-88-84; e-mail: gala\_fom@list.ru  
*Basilaya Arsen Valer'evich*, Head of Pulmonology Division, Tula State Regional Clinical Hospital; tel.: (4872) 48-49-54; e-mail: basilaya@mail.ru  
*Boysova Evgeniya Viktorovna*, MD, Head of Laboratory of Pediatric Pulmonology Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru  
*Borisov Aleksey Valer'evich*, Pulmonologist at Pulmonology Division, V.D.Seredavin Samara State Regional Clinical Hospital; tel.: (846) 956-43-11; e-mail: borissov2301@yandex.ru

*Brisin Viktor Yur'evich*, PhD, Head of Pulmonology Division, State Pediatric Territorial Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Krasnodar krai; tel.: (861) 262-64-54; e-mail: brisin@inbox.ru  
*Vasil'eva Elena Aleksandrovna*, Pediatrician at Infectious Disease Division, N.N.Ivanova Samara State City Pediatric Clinical Hospital No.1; tel.: (846) 260-37-05; e-mail: vasiljeva@rcf.ru  
*Vasil'eva Tat'yana Gennad'evna*, MD, Head of Territorial Pediatric Outpatient Counseling, Territorial State Clinical Center of Tertiary Medical Care; tel.: (423) 240-61-24; e-mail: vladmedic@mail.primorye.ru  
*Vodovozova Ella Vladimirovna*, PhD, Assistant Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics, Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8652) 35-73-38; e-mail: vodovozovaev@mail.ru  
*Voronin Sergey Vladimirovich*, PhD, Head of Territorial Medical and Genetic Counseling, Territorial State Clinical Center of Tertiary Medical Care; tel.: (423) 242-84-92; e-mail: voroninsvlad@mail.ru  
*Gaymolenko Inessa Nikandrovna*, MD, Professor, Head of Department of Hospital and Ambulatory Pediatrics, Chita State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3022) 23-63-70; e-mail: ingaim@mail.ru  
*Golubtsova Ol'ga Igorevna*, PhD, Head of Division of Pulmonology and Allergy, Republic Pediatric Clinical Hospital; tel.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru  
*Gorinova Yuliya Viktorovna*, PhD, Senior Researcher at Division of Pulmonology and Allergy, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru  
*Nazarenko Lyudmila Pavlovna*, MD, Professor, Head of Laboratory of Hereditary Diseases, Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Science Academy; tel.: (3822) 53-36-25; e-mail: ludmila.nazarenko@medgenetics.ru  
*Odinokova Ol'ga Nikolaevna*, PhD in Biology, Chief Scientist, Laboratory Geneticist at Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Science Academy; tel.: (3822) 53-56-81; e-mail: olga.odinokova@medgenetics.ru  
*Gembitskaya Tat'yana Evgen'evna*, MD, Professor, Head of Division of Therapeutic Pulmonology, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoz\_otd@mail.ru  
*Nikonova Viktoriya Sergeevna*, PhD, Senior Researcher at Scientific and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: nikonovavs@mail.ru  
*D'yachkova Anna Al'bertovna*, PhD, Associate Professor at Department of General Internal Medicine, N.P.Ogarev Mordovian State University; tel.: (8342) 76-10-34; e-mail: dalim4@mail.ru  
*Sergienko Diana Fikretovna*, MD, Professor at General Pediatrics, Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru  
*Enina Elena Aleksandrovna*, PhD, Head of Pulmonology Division, State Pediatric Territorial Clinical Hospital of Stavropol' krai; tel.: (903) 445-96-14; e-mail: enina\_ea@rambler.ru  
*Erzutova Marina Valer'evna*, PhD, Researcher at Clinic of Gastroenterology and Metabolic Disease, Privolzhskiy Federal Medical Research Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (831) 436-15-90; e-mail: ermariva@mail.ru  
*Zinchenko Yuliya Sergeevna*, Resident Physician at Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921)373-45-18; e-mail: ulia-zinchenko@yandex.ru  
*Zonenko Oksana Grigor'evna*, Assistant Lecturer at Academician V.A.Tabolin Hospital Pediatrics Department, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru  
*Ivanova Dar'ya Mikhaylovna*, Junior Researcher at Laboratory of Hospital Pediatrics, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 542-53-62; e-mail: ptilota2009@yandex.ru  
*Il'enkova Nataliya Anatol'evna*, MD, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 940-48-71; e-mail: ilenkova1@mail.ru  
*Kadyrova Diana Vyacheslavovna*, Pulmonologist at State Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Republic of Tatarstan; tel.: (905) 317-33-06; e-mail: dvkadyrova@gmail.ru

**СПИОЛТО®**  
**РЕСПИМАТ®**  
ТИОТРОПИЙ & ОЛОДАТЕРОЛ



**ДОВЕРИЕ,  
ОСНОВАННОЕ НА ОПЫТЕ**

**СПИОЛТО®**  
**РЕСПИМАТ®**

Новая комбинация для старта  
длительной терапии ХОБЛ  
на основе Спиривы\*

**Спиолто® Респимат®:**  
надежность тиотропия, скорость олодатерола



\*Спиолто® Респимат® содержит тиотропия бромид – действующее вещество препарата Спирива®. Спиолто® Респимат® зарегистрирован в России для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата **Спиолто® Респимат®**. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. **Регистрационный номер:** ЛП-003164. **Торговое название:** Спиолто Респимат. **Международное наименование:** олодатерол + тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций дозированных. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит: олодатерол – 0,0025 мг (олодатерола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропий 0,0025 мг (тиотропия бромид моногидрат 0,003124 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** бронхолитическое средство комбинированное (β<sub>2</sub>-адреномиметик длительного действия + м-холиноблокатор). **Показания:** для длительной поддерживающей терапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, эмфиземой легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей и сопутствующей одышки; уменьшения частоты обострений; улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни. **Противопоказания:** гиперчувствительность к олодатеролу, тиотропию бромиду или к любому компоненту препарата; гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию и окситропию; возраст младше 18 лет. Препарат не должен применяться у беременных и у кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода или ребенка. **Побочное действие:** назофарингит; дегидратация; головокружение, бессонница; повышение внутриглазного давления, глаукома; нечеткое зрение; мерцательная аритмия, ощущение сердцебиения, тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, повышение артериального давления; кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония, бронхоспазм, ларингит, синусит; незначительная сухость во рту, запор, кандидоз полости рта, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, стоматит; кишечная непроходимость, включая паралитическую; кожные инфекции и язвы на коже, сухость кожи; сыпь, зуд, ангионевротический отек, крапивница, гиперчувствительность; артралгия, припухлость в области суставов, боль в спине; дизурия, задержка мочи, инфекция мочевыводящих путей. Возможны нежелательные эффекты, характерные для всего класса β-адреномиметиков: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, головная боль, нервозность, тошнота, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз. **Способ применения и дозы:** две ингаляционные дозы по 2,5/2,5 мкг тиотропия бромид и олодатерола из ингалятора Респимат один раз в день. **Срок годности:** 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

RU/SPRES-66066 от 3.02.2016. На правах рекламы

ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20  
www.boehringer-ingenheim.ru

**Boehringer  
Ingelheim**

# Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений. Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (часть 1-я)

По материалам: Criner G.J., Bourbeau J., Diekemper R.L. et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015; 147 (4): 895–942.

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и летальности в США и в мире. Обострения ХОБЛ (периодическое усиление кашля, одышки и продукции мокроты) вносят серьезный вклад в снижение легочной функции, качества жизни, повышение потребности в неотложной помощи и госпитализациях, а также в стоимость лечения больных. В последние десятилетия выполнены исследования, по результатам которых существенно углубилось понимание патогенеза ХОБЛ и расширились терапевтические возможности. Накоплен также большой объем публикаций по предотвращению обострений ХОБЛ. **Материалы и методы.** Для разъяснения важности предотвращения обострений ХОБЛ Американской коллегией торакальных врачей (American College of Chest Physicians – CHEST) и Канадским торакальным обществом (Canadian Thoracic Society Guideline – CTS) разработаны совместные Клинические рекомендации, в которых описан существующий сегодня подход к профилактике обострений ХОБЛ. Выделены 3 основных клинических проблемы профилактики обострений ХОБЛ на основе принципов PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome – Популяция, Вмешательства, Сравнение, Исходы) – немедикаментозное лечение, ингаляционная и пероральная терапия. Использована общепринятая система отбора соответствующих клинических исследований и оценки класса рекомендаций. **Результаты.** Особенность Клинических рекомендаций по профилактике обострений ХОБЛ заключается не только в их тематике, но также в том, что они стали первым результатом сотрудничества 2 крупных торакальных обществ Северной Америки. Намерение Надзорного комитета по созданию клинических рекомендаций CHEST в сотрудничестве с Клинической ассамблеей по ХОБЛ CTS заключается в том, чтобы на основе систематического обзора и критической оценки опубликованной литературы, сделанных клиническими экспертами и исследователями в области ХОБЛ, разработать клинические рекомендации с целью помочь клиницистам в ведении пациентов с этим заболеванием. **Заключение.** В данных Рекомендациях содержится современный доказательный анализ опубликованных результатов рандомизированных контролируемых исследований по профилактике обострений ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, доказательная медицина, клинические рекомендации.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-153-179

# Therapeutic strategy to prevent acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines of American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline (Part 1)

## Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important cause of morbidity and mortality worldwide. An acute exacerbation of COPD greatly contributes to worsening lung function, impairment in quality of life, need for urgent care, and use of medical utilities. Last decade, our understanding of the pathogenesis and treatment of COPD has significantly improved. The guideline accumulated recent information about the prevention of acute exacerbations of COPD. **Methods.** The American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society developed evidence-based guideline to describe the current knowledge on the prevention of acute exacerbations in a clinically useful manner. The PICO approach (population, intervention, comparator, and outcome) was used which involved nonpharmacologic therapies, inhaled therapies, and oral therapies. To select the most appropriate studies, to extract evidence-based data and to grade the level of evidence, evidence-based document assessment tools were applied. **Results.** The guideline was designed as a systematic review and critical evaluation of the published literature by clinical experts and researchers in the field of COPD and recommendations were developed to help clinicians in their management of the patient with COPD. **Conclusion.** This guideline provides an up-to-date, rigorous, evidence-based analysis of current randomized controlled trials on the prevention of COPD exacerbations.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, evidence-based document, guideline.

## Краткое содержание

Выделены 3 основные клинические проблемы профилактики обострений ХОБЛ на основе принципов PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome – Популяция, Вмешательства, Сравнение, Исходы) – немедикаментозное лечение, ингаляционная и пероральная терапия.

**PICO 1.** Возможно ли при помощи нелекарственной терапии и вакцинации предотвратить / снизить част-

оту обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)?

**1.** У больных ХОБЛ рекомендуется использовать 23-валентную пневмококковую вакцину как часть комплексного ведения, хотя в литературе отсутствуют достаточные доказательства того, что при помощи пневмококковой вакцинации возможно предотвратить обострения ХОБЛ (класс 2С).

**Значение.** В данной рекомендации большое значение придается положительному влиянию пневмококковой вакцинации на здоровье в целом. Используются существующие клинические рекомендации, согласно которым эта вакцина должна применяться у больных ХОБЛ. Несмотря на отсутствие специальных доказательств о возможности предотвратить обострения ХОБЛ с помощью пневмококковой вакцинации, многие организации, включая Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) и Центр по борьбе и профилактике заболеваний США (CDC), рекомендуют вакцинировать всех взрослых, начиная с 65-летнего возраста и лиц в возрасте 19–64 лет с такими заболеваниями, как ХОБЛ, поскольку у них повышен риск серьезных пневмококковых инфекций.

**2. Больным ХОБЛ для профилактики обострений заболевания рекомендуется ежегодная противогриппозная вакцинация (класс рекомендаций 1В).**

**Значение.** В данной рекомендации придается большое значение положительному влиянию противогриппозной вакцинации на здоровье в целом при низком риске побочных эффектов, а также существующим клиническим рекомендациям по использованию противогриппозной вакцины у больных ХОБЛ. Несмотря на умеренный эффект и среднюю силу доказательств в пользу предотвращения обострений ХОБЛ с помощью противогриппозной вакцинации, многие организации, в т. ч. ВОЗ и CDC, рекомендуют ежегодно вакцинировать от гриппа всех взрослых, включая больных ХОБЛ.

**3. Больным ХОБЛ рекомендуются консультации по отказу от курения и наиболее эффективное лечение табачной зависимости как компонент общей клинической стратегии профилактики обострений ХОБЛ (класс рекомендаций 2С).**

**Значение.** В данной рекомендации большое значение придается отказу от курения для каждого больного. Это единственная мера, при помощи которой улучшается прогноз ХОБЛ благодаря замедлению снижения легочной функции и снижению выраженности симптомов. Хотя влияние отказа от курения на обострения доказано слабо, отказ от курения рекомендуется по многим другим причинам: у курящих больных ХОБЛ легкой степени с продуктивным кашлем выраженность симптомов существенно уменьшается уже в первый год после прекращения курения, при этом легочная функция снижается более медленными темпами, чем у больных, продолжающих курить. Кроме того, курение сопровождается такими инфекциями, как пневмония. Польза прекращения курения перевешивает риски и многочисленные стратегии лечения никотиновой зависимости суммированы в других клинических рекомендациях и обзорах. В целом эффективные программы отказа от курения включают поведенческие, психологические и физиологические компоненты, в т. ч. советы по борьбе с курением, лекарственное лечение (никотинзаместительная терапия, антидепрессанты, модификаторы никотиновых рецепторов) и консультации, как личные, так

и по телефону. При использовании этих методик частота отказа от курения составляет от 8,8 до 34,5 %. Такая терапия табачной зависимости является экономически эффективной.

**4. Больным со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, перенесшим недавнее обострение (в предшествующие 4 нед.), рекомендуется легочная реабилитация для предотвращения новых обострений ХОБЛ (класс рекомендаций 1С).**

**Значение.** При легочной реабилитации снижается риск повторных госпитализаций больных в первые 4 нед. после выписки из стационара. Установлено, что при легочной реабилитации улучшается качество жизни (КЖ), переносимость физических нагрузок, уменьшается одышка, однако нет доказательств, что легочная реабилитация может предотвратить повторные госпитализации у больных ХОБЛ позже чем через 4 нед. после выписки из стационара.

**5. Больным со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, перенесшим обострение более 4 нед. назад, не рекомендуется использовать легочную реабилитацию с целью предотвращения очередного обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 2В).**

**Значение.** При легочной реабилитации снижается риск повторных госпитализаций больных в первые 4 нед. после выписки из стационара. Установлено, что при легочной реабилитации улучшается КЖ, переносимость физических нагрузок и уменьшается одышка, однако нет доказательств, что легочная реабилитация может предотвратить повторные госпитализации у больных ХОБЛ позже чем через 4 нед. после выписки из стационара.

**6. Обучение больных ХОБЛ не должно использоваться отдельно от других методов лечения для профилактики обострений (обновленное соглашение экспертов).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению частоты госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, т. к. при этом повышается летальность и усугубляется течение ХОБЛ. Меньшее значение имеют мотивационные образовательные программы, поскольку это более трудоемкая методика по сравнению с традиционным подходом к обучению больных.

**7. Индивидуальное ведение больных не должно использоваться отдельно от других методов лечения с целью предотвращения обострений ХОБЛ (обновленное соглашение экспертов).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, т. к. при этом повышается летальность и усугубляется течение ХОБЛ. Меньшее значение имеет недостаточное влияние на КЖ, поскольку такая информация имеется только для небольшой части общей популяции больных ХОБЛ.

**8. У больных ХОБЛ с предшествующими, в т. ч. недавними обострениями, рекомендуется использовать обучение и индивидуальное ведение, которое включает как минимум ежемесячный прямой доступ к специалисту, для профилактики тяжелых обострений ХОБЛ и снижения частоты госпитализаций (класс рекомендаций 1С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению частоты госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, т. к. с этим связана высокая летальность и утяжеление течения заболевания.

**9. Эксперты полагают, что для больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ обучение вместе с составлением плана действий, но без индивидуального ведения не предотвращает тяжелые обострения ХОБЛ, оцениваемые по потребности в неотложной медицинской помощи или госпитализациях в течение 12 мес. (класс рекомендаций 2С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению частоты госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, т. к. с этим связана высокая летальность и утяжеление течения заболевания.

**10. Больным ХОБЛ рекомендуется сочетать обучение с составлением письменного плана действий и с индивидуальным ведением для предотвращения тяжелых обострений ХОБЛ, оцениваемых по потребности в неотложной медицинской помощи или госпитализациях (класс рекомендаций 2В).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению частоты госпитализаций, связанных с ХОБЛ, поскольку они сопровождаются высокой летальностью и утяжелением течения заболевания. Считается, что при госпитализации обострения выявляются лучше всего, а более частые визиты к врачу или увеличение объема лекарственной терапии могут происходить и в процессе предотвращения новых обострений ХОБЛ. Также большое значение придается индивидуальным изменениям в состоянии больного с предшествующими обострениями и исходам, которые особенно тесно связаны с госпитализациями по поводу ХОБЛ. В этой рекомендации учтен факт повышения летальности в группе активного ведения, о чем сообщалось в одном из исследований. Несмотря на то, что экспертами в этом единственном исследовании не установлена точная причина такого эффекта, больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и клинически нестабильным течением ХОБЛ нуждаются в повышенном внимании врача и тщательном наблюдении. Обращается внимание на то, что при активном ведении больного требуется участие специально обученного персонала, а отбор больных для такого ведения должен быть индивидуализирован.

**11. Телемониторинг у больных ХОБЛ не предотвращает тяжелых обострений по сравнению с обычным ведением, что оценивалось по частоте обращений за неотложной помощью, обострений или госпитализаций в течение 12 мес. (класс рекомендаций 2С).**

**Значение.** В настоящее время собрано недостаточно доказательств того, что телемониторинг может предотвратить обострения ХОБЛ.

*Риско 2. Возможно ли при базисной ингаляционной терапии предотвратить / снизить частоту обострений ХОБЛ?*

**12. У больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ рекомендуется использовать длительно действующие  $\beta_2$ -аго-**

**нисты (ДДБА), которые по сравнению с плацебо помогают предотвратить тяжелые обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 1В).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается терапии с использованием ДДБА для снижения риска как среднетяжелых (требующих курса пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), антибактериальных препаратов (АБП) или их комбинации), так и тяжелых (требующих госпитализации) обострений ХОБЛ, наряду с улучшением КЖ и легочной функции на фоне такой терапии по сравнению с плацебо. У этой категории больных по частоте серьезных побочных эффектов и летальности не отмечено достоверных различий между терапией ДДБА и плацебо.

**13. Больным среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ рекомендуется назначать длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), использование которых помогает предотвратить развитие среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо (класс рекомендаций 1А).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается возможности с помощью ДДАХП снизить риск как среднетяжелых (требующих курса пероральных ГКС, АБП или и тех, и других), так и тяжелых (требующих госпитализации) обострений ХОБЛ наряду с улучшением КЖ и легочной функции на фоне такой терапии по сравнению с плацебо. У этой категории больных по частоте серьезных побочных эффектов и летальности не отмечено достоверных различий между терапией длительно действующими антимускариновыми агентами (ДДАМ) и плацебо.

**14. У больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ для профилактики среднетяжелых и тяжелых обострений использование ДДАХП предпочтительнее, чем ДДБА (класс рекомендаций 1С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается тому, что при приеме ДДАХП снижается риск как среднетяжелых (требующих курса пероральных ГКС, АБП или и тех, и других), так и тяжелых (требующих госпитализации) обострений ХОБЛ, при этом терапия ДДАХП сопровождается меньшим риском нефатальных серьезных побочных эффектов, чем терапия ДДБА. Это сравнительное преимущество не относится к новым  $\beta_2$ -агонистам ультрадлительного действия, которые назначаются 1 раз в сутки. Хотя при суммарном анализе подтвержден факт снижения частоты госпитализаций по поводу ХОБЛ на фоне использования ДДАХП по сравнению с плацебо, эта разница не достигла статистической достоверности для общей частоты госпитализаций. Меньшее значение придается отсутствию статистической достоверности различий в динамике легочной функции, КЖ и симптомов ХОБЛ между больными, получающими препараты этих 2 групп.

**15. У больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ для профилактики легких и среднетяжелых обострений монотерапия короткодействующими АХП (КДАХП) предпочтительнее, чем монотерапия короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами (КДБА) (класс рекомендаций 2С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается КДАХП в снижении риска обострений ХОБЛ при сравнительном преимуществе этих препаратов перед КДБА в улучшении КЖ и легочной функции. Данные о преимуществах одной лекарственной группы перед другой по влиянию на госпитализации больных ХОБЛ отсутствуют. Частота побочных эффектов, связанных с лечением, ниже при использовании КДАХП по сравнению с КДБА.

**16. При среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ использование комбинации КДАХП + КДБА более предпочтительно для предотвращения среднетяжелых обострений, чем монотерапии КДБА (класс рекомендаций 2В).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается возможности снижения риска обострений ХОБЛ при назначении комбинации КДАХП + КДБА с небольшим сравнительным преимуществом комбинации КДАХП + КДБА перед монотерапией КДБА в улучшении КЖ, переносимости физических нагрузок и легочной функции. Данные о достоверной разнице в частоте серьезных побочных эффектов при использовании комбинации КДАХП + КДБА по сравнению с монотерапией КДБА отсутствуют.

**17. Для предотвращения обострений среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ терапия ДДБА более предпочтительна, чем терапия КДАХП (класс рекомендаций 2С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ при монотерапии ДДБА по сравнению с монотерапией КДАХП и улучшению легочной функции, КЖ и уменьшению одышки на фоне монотерапии ДДБА по сравнению с монотерапией КДАХП. С точки зрения госпитализаций ни один вариант лечения не имеет преимуществ перед другими. В этой рекомендации также учтено отсутствие существенных различий в частоте серьезных побочных эффектов при монотерапии ДДБА или КДАХП.

**18. Для предотвращения среднетяжелых и тяжелых обострений среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ ДДАХП более предпочтительны, чем КДАХП (класс рекомендаций 1А).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска как среднетяжелых (требующих назначения пероральных ГКС и / или АБП), так и тяжелых (требующих госпитализации) обострений ХОБЛ с помощью ДДАХП при более выраженном улучшении КЖ и легочной функции на фоне терапии ДДАХП по сравнению с КДАХП. В этой рекомендации также учтено, что у получавших ДДАХП было меньше нефатальных серьезных побочных эффектов, чем у получавших КДАХП.

**19. У больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ для предотвращения легких и среднетяжелых обострений комбинированная терапия КДАХП + ДДБА более предпочтительна, чем монотерапия ДДБА (класс рекомендаций 2С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается более выраженному снижению риска обострений ХОБЛ на фоне комбинированной терапии КДАХП + ДДБА по сравнению с монотерапией

ДДБА и более выраженному улучшению легочной функции и КЖ и уменьшением одышки с помощью комбинации КДАХП + ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА. По влиянию на частоту госпитализаций ни один вариант лечения не имеет преимуществ перед другими. В этой рекомендации также учтено отсутствие существенных различий в частоте серьезных побочных эффектов при использовании комбинации КДАХП + ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА.

**20. При стабильной среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ поддерживающая терапия комбинацией ингаляционными ГКС (иГКС) / ДДБА (но не монотерапия иГКС!) более эффективно предотвращает обострения ХОБЛ, чем плацебо (класс рекомендаций 1В).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ наряду с замедлением снижения КЖ, превосходящим риск развития орофарингеального кандидоза, охриплости голоса, дисфонии и пневмонии.

**21. При стабильной среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ поддерживающая терапия комбинацией иГКС / ДДБА более эффективно предотвращает обострения ХОБЛ, чем монотерапия ДДБА (класс рекомендаций 1С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ наряду с улучшением КЖ, уменьшением одышки и потребности в препаратах для купирования симптомов и улучшением легочной функции, превосходящим риск развития орофарингеального кандидоза, инфекций верхних дыхательных путей и пневмонии.

**22. При стабильной ХОБЛ, от среднетяжелой до очень тяжелой, рекомендуется поддерживающая терапия комбинацией иГКС / ДДБА, которая более эффективно предотвращает обострения ХОБЛ, чем монотерапия иГКС (класс рекомендаций 1В).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ наряду с относительным снижением летальности на фоне комбинированной терапии иГКС / ДДБА с учетом отсутствия достоверной разницы в серьезных побочных эффектах и в частоте пневмонии между группами. Эта рекомендация не относится к монотерапии иГКС у больных ХОБЛ.

**23. При стабильной ХОБЛ рекомендуется терапия ингаляционными ДДАХП / ДДБА или монотерапия ингаляционными ДДАХП, т. к. при обоих этих режимах эффективно предотвращаются обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 1С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ.

**24. При стабильной ХОБЛ рекомендуется поддерживающая терапия иГКС / ДДБА или монотерапия ДДАХП, т. к. при обоих этих режимах эффективно предотвращаются обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 1С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ, которое перевешивает риск развития пневмонии.

**25. При стабильной ХОБЛ рекомендуется комбинированная терапия ингаляционными ДДАМ / иГКС / ДДБА или монотерапия ингаляционными ДДАМ, т. к. при обоих этих режимах эффективно предотвращаются обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 2С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ. *РISCO 3. Возможно ли при пероральной терапии предотвратить или снизить частоту обострений ХОБЛ у бывших или активных курильщиков старше 40 лет?*

**26. Для больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, которые, несмотря на оптимальную базисную ингаляционную терапию, перенесли хотя бы 1 среднетяжелое или тяжелое обострение ХОБЛ в предшествующий год, рекомендуется длительная терапия макролидами для профилактики новых обострений ХОБЛ (класс рекомендаций 2А).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается профилактике обострений ХОБЛ. Однако при назначении макролидов на длительный срок должны учитываться возможности удлинения интервала QT, снижения слуха и развития бактериальной резистентности. Точные длительность лечения и дозировки макролидов пока не установлены.

**27. Как амбулаторным, так и госпитализированным больным с обострением ХОБЛ рекомендуются системные (пероральные или внутривенные) ГКС (сГКС) для предотвращения госпитализаций по поводу нового обострения ХОБЛ в ближайшие 30 дней (класс рекомендаций 2В).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска рецидивов обострений в течение 30 дней от начала обострения ХОБЛ с помощью терапии сГКС. В данной рекомендации учитывается риск осложнений даже при кратковременном назначении сГКС: гипергликемии, увеличения массы тела, бессонницы, но положительный эффект такой терапии с высокой вероятностью превышает риск этих осложнений. При использовании сГКС при обострении ХОБЛ не снижается риск развития новых обострений позже 30-дневного периода. Более того, целесообразность длительной терапии сГКС с целью снижения частоты обострений ХОБЛ не подтверждена, а риск развития гипергликемии, увеличения массы тела, инфекций, остеопороза и угнетения функции надпочечников значительно превышает вероятные преимущества длительной терапии сГКС.

**28. Как амбулаторным, так и госпитализированным больным с обострением ХОБЛ не рекомендуется назначать сГКС (пероральные или внутривенные) с целью предотвращения новых госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ позже 30 дней от начала настоящего обострения (класс рекомендаций 1А).**

**Примечание.** Эта рекомендация не запрещает использовать сГКС для лечения обострений ХОБЛ.

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска повторных обострений ХОБЛ в течение 30 дней от начала настоящего обострения с помощью сГКС. В данной рекомендации учтен риск осложнений – гипергликемии, уве-

личения массы тела, бессонницы – даже при кратковременном назначении сГКС, но положительный эффект такой терапии с высокой вероятностью превышает риск этих осложнений. При использовании сГКС при обострении ХОБЛ риск развития новых обострений не снижается позже 30-дневного периода. Более того, целесообразность длительной терапии сГКС для снижения частоты обострений ХОБЛ не подтверждена, а риск развития гипергликемии, увеличения массы тела, инфекций, остеопороза и угнетения функции надпочечников значительно превышает вероятные преимущества длительной терапии сГКС.

**29. Больным среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ с хроническим бронхитом и хотя бы 1 обострением за предшествующий год рекомендуется назначать рофлумиласт для профилактики новых обострений (класс рекомендаций 2А).**

**Значение.** При назначении рофлумиласта следует предупреждать пациентов о таких побочных эффектах, как диарея и снижение массы тела. Иногда побочные эффекты становятся причиной прекращения лечения. При принятии решения о назначении рофлумиласта следует учитывать также, что данные о дополнительных эффектах этого препарата на фоне базисной ингаляционной терапии ограничены.

**30. Больным со стабильной ХОБЛ для профилактики обострений рекомендуются препараты теофиллина с медленным высвобождением 2 раза в день (класс рекомендаций 2В).**

**Значение.** Больные ХОБЛ, которые получают базисную терапию бронходилататорами и иГКС и по-прежнему периодически переносят обострения ХОБЛ, должны быть проинформированы о том, что при использовании теофиллина может снизиться частота обострений, а также об относительно узком терапевтическом «окне» теофиллина, связанном с побочными эффектами. Следует использовать возможно более низкие дозы теофиллина во избежание побочных эффектов. При лечении теофиллином требуется контроль со стороны врача для устранения серьезных лекарственных взаимодействий, которые могут привести к изменению сывороточной концентрации теофиллина. Пациента необходимо проинформировать, что изменение статуса курения также может повлиять на концентрацию теофиллина в сыворотке крови, а также о том, что он должен сообщить своему врачу о прекращении курения на фоне приема теофиллина.

**31. Для предотвращения обострений у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ и  $\geq 2$  обострениями ХОБЛ за предшествующие 2 года рекомендуется терапия пероральным N-ацетилцистеином (НАС) (класс рекомендаций 2В).**

**Значение.** Больным ХОБЛ, которые получают базисную терапию бронходилататорами и иГКС и по-прежнему периодически переносят обострения ХОБЛ, следует сообщить, что при воздействии НАС может снизиться частота обострений. При принятии решения следует также проинформировать пациента о низкой частоте побочных эффектов НАС.

**32. Стабильным амбулаторным больным ХОБЛ, которые, несмотря на максимальный объем терапии, направленной на снижение частоты обострений, продолжают переносить обострения ХОБЛ, для профилактики новых обострений рекомендуется терапия пероральным карбоцистеином, если такое лечение доступно (Положение, основанное на обновленном консенсусе).**

**Значение.** Это положение придает большое значение снижению частоты обострений ХОБЛ при минимальном риске побочных эффектов на фоне терапии карбоцистеином. Основным побочным эффектом карбоцистеина по результатам клинических исследований являются слабовыраженные желудочно-кишечные нарушения.

**33. Больным среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ с высоким риском обострений не рекомендуется назначать статины для профилактики обострений (класс рекомендаций 1В).**

**Значение.** Эксперты придают большое значение снижению частоты обострений ХОБЛ, но для этого не рекомендуется использовать статины. Однако у больных ХОБЛ могут быть сердечно-сосудистые показания для терапии статинами.

ХОБЛ является распространенным заболеванием с высокой летальностью. У больных ХОБЛ обычно отмечается прогрессирующая, не полностью обратимая бронхиальная обструкция, приводящая к прогрессирующей одышке, влияющей на повседневную активность и КЖ [1–3]. ХОБЛ является 4-й по частоте причиной смерти в Канаде [4] и 3-й – в США, где в 2009 г. от ХОБЛ умерли 133 965 больных [5]. В 2011 г. в США насчитывалось 12,7 млн больных ХОБЛ [6], однако у примерно 24 млн взрослого населения США отмечается сниженная легочная функция, что свидетельствует о гиподиагностике ХОБЛ [7]. Несмотря на то, что 4 % канадцев в возрасте от 35 до 79 лет сообщают о своем диагнозе ХОБЛ, при прямом измерении легочной функции в Канадском исследовании оценки здоровья (*Canadian Health Measures Survey*) выявлены характерные для ХОБЛ изменения у 13 % жителей страны [4].

ХОБЛ – болезнь дорогостоящая. В США в 2009 г. ХОБЛ стала причиной 8 млн визитов к врачу, 1,5 млн обращений за неотложной помощью, 715 000 госпитализаций и 133 965 летальных исходов [8]. В 2010 г. планируемые расходы на лечение этого заболевания в США составили около 49,9 млрд долл., в т. ч. 29,5 млрд долл. на прямые расходы здравоохранения, 8 млрд долл. на не прямые расходы, связанные с заболеваемостью, и 12,4 млрд долл. на не прямые расходы, связанные с летальностью [9]. Наибольшие заболеваемость, летальность и расходы связаны с обострениями ХОБЛ. Экономические потери, связанные с среднетяжелыми и тяжелыми обострениями в Канаде, варьируются от 646 млн до 736 млн долл. в год [10]. Эти цифры могут быть занижены из-за того, что среднетяжелые обострения ХОБЛ недостаточно хорошо документируются из-за гиподиагностики ХОБЛ и роста госпитализаций, связанных с этим заболеванием [11].

Обострения занимают примерно такое же место в течении ХОБЛ, как острый инфаркт миокарда в течении ишемической болезни сердца: это острое проявление хронического заболевания, которое меняет его течение и нередко приводит к летальному исходу. Обострения становятся причиной частых, в т. ч. повторных госпитализаций [12], немалый вклад в летальность в стационаре или вскоре после выписки из него [12], при этом значительно ухудшается КЖ [12, 13], повышаются финансовые затраты [12, 14] и ускоряется прогрессирующее снижение легочной функции – основного проявления ХОБЛ. На госпитализации, обусловленные обострениями, приходится > 50 % всех затрат на ведение больных ХОБЛ в Северной Америке и Европе [15, 16].

Обострение ХОБЛ можно определить как эпизод в естественном течении ХОБЛ, который характеризуется изменениями одышки, кашля и / или продукции мокроты, выходящими за рамки повседневных колебаний, с острым началом, иногда – с необходимостью изменения повседневной терапии [17, 18].

Из практических соображений обострения ХОБЛ в клинических исследованиях диагностируются по потребности в увеличении объема терапии, в неотложной помощи или госпитализации. Лечение обострений в рамках клинических исследований сводится к назначению АБП и / или сГКС [19], а тяжесть обострения подразделяется на легкую (появление клинической симптоматики без необходимости менять лечение), среднетяжелую (обострение приводит к изменениям в терапии и назначению АБП и сГКС) и тяжелую (обострение приводит к госпитализации) [1].

Обострения в  $\frac{2}{3}$  случаев связаны с респираторными инфекциями или воздействием аэрополлютантов, в  $\frac{1}{3}$  случаев причина обострения остается неустановленной [17]. Помимо этиологии, недостаточно изучены также лечение и профилактика обострений ХОБЛ. Несмотря на то, что основным предметом клинических исследований является ведение обострения ХОБЛ, профилактика этого состояния изучается мало. В последних клинических рекомендациях по ХОБЛ основное внимание сконцентрировано на диагностике ХОБЛ и оценке состояния больного в целом, ведении больных стабильной ХОБЛ, диагностике и лечении обострений [1, 20], утверждается также, что предотвращение обострений ХОБЛ возможно, однако в них содержится мало практических советов по доступной сегодня терапии, направленной на профилактику обострений ХОБЛ [1, 20]. Более того, последние новые подходы к лечению дают надежду на возможность предотвращения обострений ХОБЛ, а в клинических обзорах показаны преимущества таких терапевтических подходов [21–23]. Американской коллегией торакальных врачей (*American College of Chest Physicians – CHEST*) и CTS разработаны совместные доказательные рекомендации по предотвращению обострений ХОБЛ (AECOPD), заполняющие этот важный пробел в ведении больных.

Целью этих совместных рекомендаций явилось создание полезного для клиницистов документа,

в котором приводится современное состояние проблемы профилактики обострений ХОБЛ в соответствии с принципами профилактической медицины. При составлении документа были отобраны наиболее подходящие по теме исследования, из которых были суммированы доказательства, оцененные общепринятыми методами, исключая влияние систематических ошибок. Клинические рекомендации АЕСОРD уникальны не только по своей тематике, но и в связи с тем, что это первый результат партнерского сотрудничества между 2 крупными торакальными обществами Северной Америки. Этот проект начал Комитетом СНЕСТ по надзору за написанием рекомендаций в сотрудничестве с Клинической ассамблей СТС по ХОБЛ в надежде на то, что систематический обзор и клиническая оценка опубликованной литературы экспертами и исследователями в области ХОБЛ позволят разработать серию рекомендаций, чтобы помочь клиницистам в ведении больных ХОБЛ. В результате междисциплинарной группой клиницистов с опытом клинических исследований ХОБЛ при участии методистов созданы данные рекомендации.

## Материалы и методы

### Состав группы экспертов

Для участия в разработке рекомендаций АЕСОРD были приглашены члены СНЕСТ и СТС, имеющие опыт в этой области. Представители СТС были членами Клинической ассамблеи СТС по ХОБЛ. Всеми приглашенными участниками представлена информация о конфликте интересов. Окончательная группа экспертов состояла из председателя – члена СНЕСТ и вице-председателя – члена СТС; 8 экспертов – из СНЕСТ и 9 экспертов – из СТС, специалисты по респираторной медицине и пульмонологии. Все эксперты были разделены на 3 группы, каждая из которых изучала отдельные проблемы. Эти группы были названы группами PICO, поскольку ключевые проблемы исследовались в формате PICO: *Population, Intervention, Comparator, Outcome of interest* (Популяция, Вмешательства, Сравнение, Исходы).

### Конфликт интересов

Эксперты, у которых представлен потенциальный конфликт интересов, не допускались к написанию рекомендаций по лечению и к голосованию за них. Им разрешалось участвовать в написании вводных разделов и обсуждении спорных рекомендаций. Все разделы, написанные экспертами с потенциальным конфликтом интересов, рецензировались председателем. В каждой группе PICO основное направление конфликта интересов определялось в момент голосования по спорным рекомендациям, отдельно для каждой рекомендации. В табл. e1–e3 дополнительных электронных материалов представлены 3 направления конфликта интересов.

### Формулировка ключевых проблем

Исполнительным комитетом клинических рекомендаций АЕСОРD определены 3 ключевые проблемы,

которые анализировались каждой группой PICO: немедикаментозная, ингаляционная и пероральная терапия (табл. 1). Все эти проблемы, в т. ч. требовавшие изменений лечения (назначения АБП и / или преднизолона), неотложной помощи и госпитализаций, повторных госпитализаций, внеплановых посещений врача, изменений места лечения, рассматривались с точки зрения предотвращения обострений ХОБЛ; учитывались также время до развития очередного обострения и частота обострений. Для каждой проблемы PICO проводился систематический обзор опубликованной литературы. Подробное описание этого процесса представлено в работе [24].

### Определение обострения

Обострения и тяжесть ХОБЛ проанализированы по показателям, характеризующим степень ухудшения или тяжесть обострения. Под обострением понимались изменения, в случае которых требовалось назначение АБП и / или сГКС; тяжесть обострения определялась по месту лечения (дома или в стационаре). При легком обострении требовались только изменения режима терапии бронходилататорами или иГКС; под среднетяжелым обострением понимались симптомы заболевания нижних дыхательных путей, в случае которых требовалось назначение АБП и / или сГКС; при тяжелом обострении требовалась неотложная медицинская помощь или госпитализация. В данных рекомендациях ХОБЛ диагностировалась по постбронходилатационному  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,70$ ; при легкой степени ХОБЛ значение  $ОФВ_1$  составляло  $\geq 80 \%_{\text{долж.}}$ , при среднетяжелой –  $50–79 \%_{\text{долж.}}$ , тяжелой –  $30–49 \%_{\text{долж.}}$ , очень тяжелой –  $< 30 \%_{\text{долж.}}$ .

### Поиск литературы

После анализа проблем PICO были определены ключевые слова и базы данных для поиска литературы, критерии включения и исключения исследований из анализа (табл. 2). Поиск опубликованных ранее клинических рекомендаций по ХОБЛ выполнялся в Международной библиотечной сети клинических рекомендаций *Guideline International Network (GIN) Library* и в базе данных *National Guideline Clearinghouse*, поиск систематических обзоров и первичных статей – в базе данных *PubMed* и библиотеке *Cochrane*.

Поиск клинических рекомендаций проводился 30.03.13 и включал все клинические рекомендации по ХОБЛ, опубликованные к этой дате. В библиотеке GIN обнаружено 26 рекомендаций, в *National Guideline Clearinghouse* – 24, из которых только 6 отсутствовали в GIN. Всего было отобрано 8 рекомендаций, качество которых было оценено по системе AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) [25]. Из анализа исключались рекомендации, если в них не затрагивалась ни одна из проблем PICO (немедикаментозная, ингаляционная, пероральная терапия), требуемый конечный показатель (профилактика обострений ХОБЛ) или они не были основаны на принципах доказательной медицины.

*Таблица 1*  
*Ключевые вопросы PICO*  
*Table 1*  
*PICO questions*

Раздел	Популяция	Вмешательство	Сравнение	Результат
<b>Ключевой вопрос 1:</b> Возможно ли с помощью немедикаментозной терапии и вакцинации предотвратить обострения ХОБЛ у больных старше 40 лет – бывших или активных курильщиков?				
Немедикаментозная терапия и вакцинация	Взрослые больные ХОБЛ старше 40 лет	Немедикаментозная терапия и вакцинация (включая самоведение, интенсивное обучение, вакцинации, реабилитацию, телемедицину и внедрение информационно-технологических платформ)	Обычное лечение и стандарты лечения, существующие в данное время	Обострения, требующие изменений медикаментозной терапии (АБП и / или преднизолон)
	Бывшие или активные курильщики	Обучение:		Обращения за неотложной помощью и госпитализация
	Диагноз подтвержден при спирометрии (ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ < 0,70)	<ul style="list-style-type: none"> <li>образовательные сессии по ХОБЛ с визитами к врачу без других вмешательств</li> </ul>		
		Самоведение:		Внеплановые посещения врача
		<ul style="list-style-type: none"> <li>образовательные сессии по ХОБЛ с последующей возможностью контакта с персональным менеджером по ХОБЛ или обучающим персоналом при личных визитах, по телефону или с помощью информационных технологий;</li> <li>образовательные сессии по ХОБЛ с использованием телемедицинских программ с предоставлением личного менеджера посредством телемониторинга с помощью стационарных и мобильных приложений, без других вмешательств;</li> <li>домашний мониторинг без образовательного компонента</li> </ul>		Изменения места лечения больного
		Легочная реабилитация (амбулаторная и стационарная):		Время до ближайшего обострения
	<ul style="list-style-type: none"> <li>образовательные сессии по ХОБЛ с программами физической тренировки (на дому, амбулаторно или в стационаре) в течение как минимум 4 нед., или 12 сессий;</li> <li>вакцинации от гриппа и пневмококка;</li> <li>отказ от курения</li> </ul>		Частота обострений	
<b>Ключевой вопрос 2:</b> Возможно ли с помощью базисной ингаляционной терапии предотвратить обострения ХОБЛ у больных старше 40 лет – бывших или активных курильщиков?				
Базисная ингаляционная терапия	Взрослые больные ХОБЛ старше 40 лет	Базисная ингаляционная терапия:	Короткодействующие бронходилататоры	Обострения, требующие изменений медикаментозной терапии (АБП и / или преднизолон)
	Бывшие или активные курильщики	<ul style="list-style-type: none"> <li>ДДАХП;</li> </ul>	Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией отдельными компонентами	Обращения за неотложной помощью и госпитализация
	Диагноз подтвержден при спирометрии (ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ < 0,70)	<ul style="list-style-type: none"> <li>монотерапия КДАХП или КДАХП в комбинации с КДБА;</li> </ul>	Исследования, в которых контрольная группа получает медикаментозное лечение	Внеплановые посещения врача

Окончание табл. 1 на стр. 161

Окончание табл. 1

Раздел	Популяция	Вмешательство	Сравнение	Результат
		• иГКС;	Прямое сравнение	Изменения места лечения больного
		• ДДБА (формотерол, сальметерол, индакатерол);		Время до ближайшего обострения
		• комбинация ДДАХП, иГКС и ДДБА; • не включает быстродействующие препараты для облегчения симптомов (монотерапия КДБА)		Частота обострений
<b>Ключевой вопрос 3:</b> Возможно ли с помощью пероральной терапии предотвратить обострения ХОБЛ у больных старше 40 лет – бывших или активных курильщиков?				
Пероральная терапия	Взрослые больные ХОБЛ старше 40 лет	Пероральная терапия:	Плацебо согласно дизайну исследования	Обострения, требующие изменений медикаментозной терапии (АБП и / или преднизолон)
	Бывшие или активные курильщики	• длительная антибактериальная терапия;		Обращения за неотложной помощью и госпитализация
	Диагноз подтвержден при спирометрии (ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ < 0,70)	• ингибиторы ФДЭ-4;		Внеплановые посещения врача
		• статины;		Изменения места лечения больного
		• сГКС (пероральные);		Время до ближайшего обострения
		• муколитические препараты (эрдостеин, карбоцистеин, НАС); • теофиллины		Частота обострений

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ФДЭ – фосфодиэстераза 4-го типа.

Поиск систематических обзоров в библиотеке *Cochrane* проводился 25.04.13 и ограничился систематическими обзорами, опубликованными в 2007–2013 гг. Поиск в базе данных *PubMed* проводился 29.04.13 и ограничивался обзорами, опубликованными в 2008–2013 гг. Поиск в библиотеке *Cochrane* выявил 127 систематических обзоров, в *PubMed* – еще 14. Все систематические обзоры были классифицированы по темам и направлены членам соответствующих групп РИСО для отбора исследований. Качество систематических обзоров оценивалось по системе DART (*Documentation and Appraisal Review Tool*) [26], чтобы определить, можно ли использовать их для формирования доказательной базы рекомендаций. Любой систематический обзор плохого или хорошего качества, который было решено использовать для формирования доказательств, был обновлен с использованием тех же поисковых стратегий. Также были проанализированы ссылки в систематических обзорах, которые могли быть использованы для дальнейшего поиска первичных статей.

### Поиск литературы группами РИСО

Группой РИСО 1 по немедикаментозной терапии проанализировано 49 и отобрано 15 систематических обзоров, соответствующих критериям включения. Из них 4 систематических обзора были использованы непосредственно для формирования

доказательной базы. Группой РИСО 1 также проведен поиск первичной литературы и обзоров по вопросам обучения, составления планов действий, индивидуального ведения и отказа от курения, поскольку существующие систематические обзоры не отвечали предварительно установленным определениям этих мероприятий. Группой РИСО 2 по ингаляционной терапии проанализировано 49 и отобрано 30 систематических обзоров, соответствующих критериям включения. Из них 11 систематических обзоров использованы непосредственно для формирования доказательной базы. Группой РИСО 3 по пероральной терапии проанализировано 27 и отобраны 8 систематических обзоров, потенциально соответствующих критериям включения, а также проведен обзор первичной литературы, поскольку отобранными систематическими обзорами не полностью охвачены классы лекарственных препаратов. Дополнительные подробности по поиску литературы и отбору клинических исследований можно найти в Приложении 1 электронных материалов.

### Отбор исследований и выбор данных

В каждой группе РИСО методистом проведен первичный поиск литературы и отбор названий и абстрактов для исключения исследований, не относящихся к ХОБЛ, в соответствии с критериями включения и исключения, приведенными в табл. 2.

Членами групп проанализированы исследования, предназначенные для исключения из обзора, затем они разделились на пары для анализа исследований,

первоначально включенных в обзор. Все рекомендации разрабатывались параллельно в обеих парных подгруппах и сравнивались. Разногласия разреша-

**Таблица 2**  
**Методы исследования**  
**Table 2**  
**Study methods**

Раздел	Тип исследования	Ключевые слова для поиска	Критерии включения / исключения	База данных, в которой осуществлялся поиск
<b>Ключевой вопрос 1:</b> Возможно ли при немедикаментозной терапии и вакцинации предотвратить обострения ХОБЛ у больных старше 40 лет – бывших или активных курильщиков?				
Немедикаментозная терапия и вакцинация	Систематические обзоры / метаанализы РКИ (если имеются)	Обострения	Англоязычные исследования	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
		ХОБЛ, эмфизема, хронический бронхит, обструктивные заболевания легких	Без ограничений по датам	<i>Guideline International Network</i>
	При отсутствии указанных – когортные исследования, серии наблюдений, проспективные исследования, ретроспективные исследования	Ведение хронического заболевания, профилактика	Включены исследования, соответствующие PICO	<i>PubMed</i>
		Немедикаментозная терапия, обучение больных	Включены исследования, длительность наблюдения которых составляла $\geq 3$ и $\geq 6$ мес.	<i>Cochrane</i> Библиотека
		Самоведение	Включены основной и дополнительные конечные показатели. Если в исследовании интересующий исход оценивался как дополнительный конечный показатель, методика его оценки тщательно анализировалась и уровень доказательств снижался из-за риска систематической ошибки, если это представлялось необходимым	
		Индивидуальное ведение		
		Составление плана действий		
		Мониторинг на дому		
		Телевмешательства, телездоровье, телездравоохранение, телелечение, телемедицина, телемониторинг, e-медицина, телекоммуникации и медицина, телеконсультация		
		Респираторная реабилитация, легочная реабилитация (физическая нагрузка, физические тренировки, активность, физическая активность, методики физических движений, мышечная тренировка, кинезитерапия, силовая тренировка, ходьба, мобилизация, мобильность, фитнес-нагрузка)		
		Иммунизация, вакцинация, профилактика гриппа, профилактика пневмококковой инфекции		
		Отказ от курения		
<b>Ключевой вопрос 2:</b> Возможно ли при базисной ингаляционной терапии предотвратить обострения ХОБЛ у больных старше 40 лет – бывших или активных курильщиков?				

Окончание табл. 2 на стр. 163

Окончание табл. 2

Раздел	Тип исследования	Ключевые слова для поиска	Критерии включения / исключения	База данных, в которой осуществлялся поиск			
Базисная ингаляционная терапия	Систематические обзоры / метаанализы	Обострения	Англоязычные исследования	<i>National Guideline Clearinghouse</i>			
		РКИ (если имеются)	ХОБЛ, эмфизема, хронический бронхит, обструктивные заболевания легких	Без ограничений по датам	<i>Guideline International Network</i>		
	При отсутствии указанных – когортные исследования, серии наблюдений, проспективные исследования, ретроспективные исследования		Ведение хронического заболевания, профилактика	Включены исследования, соответствующие PICO	<i>PubMed</i>		
			Ингаляционная терапия	Включены исследования, длительность наблюдения которых составляла $\geq 3$ и $\geq 6$ мес.	Библиотека <i>Cochrane</i>		
			ДДБА	Включены основной и дополнительные конечные показатели. Если в исследовании интересующий результат оценивался как дополнительный конечный показатель, методика его оценки тщательно анализировалась и уровень доказательств снижался из-за риска систематической ошибки, если это представлялось необходимым			
			ДДАХП				
			КДАХП				
			иГКС				
			Ключевой вопрос 3: Возможно ли при пероральной терапии предотвратить обострения ХОБЛ у больных старше 40 лет – бывших или активных курильщиков?				
			Пероральная терапия	Систематические обзоры / метаанализы	Обострения	Англоязычные исследования	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
РКИ (если имеются)	ХОБЛ, эмфизема, хронический бронхит, обструктивные заболевания легких	Без ограничений по датам			<i>Guideline International Network</i>		
При отсутствии указанных – когортные исследования, серии наблюдений, проспективные, ретроспективные исследования		Ведение хронического заболевания, профилактика		Включены исследования, соответствующие PICO	<i>PubMed</i>		
		Пероральная терапия		Включены исследования, длительность наблюдения которых составляла $\geq 3$ и $\geq 6$ мес.	Библиотека <i>Cochrane</i>		
		АБП		Включены основной и дополнительные конечные показатели. Если в исследовании интересующий исход оценивался как дополнительный конечный показатель, методика его оценки тщательно анализировалась и уровень доказательств снижался из-за риска систематической ошибки, если это представлялось необходимым			
		Эрдостеин					
		Карбоцистеин					
		НАС					
		Ингибиторы ФДЭ-4					
		Статины					
сГКС (пероральные)							
Муколитические препараты							
Теofilлины							

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

лись в ходе обсуждения, при необходимости проводились консультации с методистами. Методисты помогали в построении таблиц доказательств и добавляли данные, необходимые для метаанализа. После обновленного поиска систематических обзоров новые данные были добавлены в таблицы доказательств (табл. 4, 5, представленные в дополнительных электронных материалах).

### Оценка качества

Методист оценивал качество рекомендаций, используя системы AGREE II [25] и DART [26]. РКИ оценивались по системе риска систематических ошибок *Cochrane* [27]. Были разработаны критерии оценки качества интервенционных исследований, в т. ч. РКИ и наблюдательных исследований; эти же критерии использованы для оценки качества всех наблюдательных исследований, включенных в доказательные обзоры [28, 29]. Оценивая качество исследований, методисты также учитывали способ подсчета частоты обострений [30] и анализа интересующих исходов — как основных или дополнительных конечных показателей.

### Метаанализы и доказательства

По завершении работы над таблицами доказательств и оценки их качества применялось компьютерное обеспечение *Review Manager*, версия 5.0 (*Cochrane Collaboration*) для метаанализов по темам с однородными данными, пригодными для объединенного анализа. Исследования с непродолжительным наблюдением больных (< 3–4 мес.) анализировались отдельно от исследований с более длительным сроком наблюдения ( $\geq 6$  мес.). При возможности в метаанализы включались исследования из опубликованных систематических обзоров, а также новые исследования, выявленные в ходе обновленного поиска. Данные, выбранные из новых систематических обзоров, также включались в метаанализы. Гетерогенность объединенных результатов оценивались с помощью метода  $\chi^2$  и  $I^2$  Хиггинса, а стабильность результатов проверялась методом «форест-плот». Гетерогенность расценивалась как статистически достоверная при  $I^2 \geq 0,05$  и  $p < 0,05$  по методу Хиггинса. Для объединенного анализа данных была выбрана модель случайных эффектов. Результаты метаанализов пред-

ставлены в табл. 6 и 7, опубликованных в дополнительных электронных материалах.

### Классификация доказательств

Доказательства разрабатывались с помощью компьютерного обеспечения GRADEpro (*GRADE Working Group*). При помощи этой программы качество доказательств оценивается как высокое, среднее, низкое или очень низкое (табл. 3) [31]. Качество доказательств использовалось для определения силы рекомендаций (более подробно о классификации рекомендаций см. раздел «Рекомендации»). Дополнительную информацию по оценке доказательств можно найти в Методике разработки рекомендаций CHEST и Отчете панели экспертов [24]. Доказательства также можно найти в дополнительных электронных материалах (табл. 8–10).

### Рекомендации

Формирование рекомендаций и определение их класса были основаны на таблицах доказательств, метаанализах, профилях доказательств и результатах всех исследований, отобранных для анализа. Рекомендации были классифицированы в соответствии с системой CHEST (табл. 4) [24, 32]. Раздел «Значение» рассматривается как часть самой рекомендации. Эксперты, допущенные только к написанию рекомендаций по ведению, не участвовали в написании рекомендаций по лечению обострений ХОБЛ. При разработке рекомендаций не использованы недостаточные или ненадежные данные. Если данных было недостаточно, но рекомендация не утрачивала от этого свою надежность, она признавалась слабой и расценивалась как основанная на консенсусе. Завершенные рекомендации и пояснительный текст к ним проанализированы в каждой группе РСО, а затем выносились на обсуждение всеми экспертами.

Рекомендации и пояснительный текст рассылались экспертам вместе с анкетой с просьбой указать рекомендации, казавшиеся спорными как по формулировке, так и по классу. Любая спорная рекомендация и любая рекомендация, основанная на консенсусе, обсуждались на вебинаре в режиме реального времени, затем экспертам была разослана повторная обновленная анкета для повторной оцен-

Таблица 3  
Классификация качества доказательств  
Table 3  
Rating the confidence in the estimate of the effect

Качество доказательств	Степень уверенности в оценке эффекта
Высокое	Высокая уверенность в том, что истинный результат находится близко к результату, полученному в исследовании
Среднее	Средняя степень уверенности в оценке результата: истинный результат, скорее всего, близок к результату, полученному в исследовании, однако существует вероятность, что результат исследования может существенно отличаться от истинного результата
Низкое	Уверенность в оценке результата небольшая: истинный результат может существенно отличаться от результата, полученного в исследовании
Очень низкое	Очень низкая уверенность в оценке результата: истинный результат, скорее всего, существенно отличается от результата, полученного в исследовании

Таблица 4  
Оценка рекомендаций по системе CHEST  
Table 4  
CHEST grading system

Класс рекомендаций	Соотношения риск / польза и обременительности (сила рекомендаций: уровни 1 или 2)	Методологическая надежность доказательств (качество доказательств А, В, С или СВ)	Применение
<b>Доказательные рекомендации</b>			
Сильные рекомендации, высокое качество доказательств (1A)	Польза от применения данной рекомендации отчетливо перевешивает риск и обременительность ее выполнения, либо наоборот	Доказательства, полученные в РКИ со стабильными результатами без серьезных недостатков, либо исключительно сильные доказательства, полученные в наблюдательных исследованиях	Рекомендацию можно применять у большинства больных в большинстве ситуаций. Весьма маловероятно, что дальнейшие исследования изменят уверенность в полученном результате
Сильные рекомендации, среднее качество доказательств (1B)	Польза от применения данной рекомендации отчетливо перевешивает риск и обременительность ее выполнения, либо наоборот	Доказательства, полученные в РКИ с серьезными недостатками (нестабильность результатов, методологические дефекты, косвенные или неточные результаты), либо очень сильные доказательства, полученные в наблюдательных исследованиях	Рекомендации можно применять у большинства больных в большинстве ситуаций. Более качественные исследования могут оказать значительное влияние на уверенность в оценке результата и могут изменить эту оценку
Сильные рекомендации, низкое или очень низкое качество доказательств (1C)	Польза от применения данной рекомендации отчетливо перевешивает риск и обременительность ее выполнения, либо наоборот	Доказательства по крайней мере для 1 важного конечного показателя, полученные в наблюдательных исследованиях, серии наблюдений или РКИ с серьезными дефектами, либо косвенные доказательства	Рекомендации можно применять у большинства больных в большинстве ситуаций. Более качественные исследования, скорее всего, окажут значительное влияние на уверенность в оценке результата и могут изменить эту оценку
Слабые рекомендации, высокое качество доказательств (2A)	Польза от применения рекомендации примерно одинакова с риском или обременительностью ее применения	Стабильные доказательства, полученные в РКИ, не имеющих серьезных недостатков, либо исключительно сильные доказательства, полученные в наблюдательных исследованиях	Положительный результат может меняться в зависимости от обстоятельств, характеристик больных или социальных факторов. Весьма маловероятно, что дальнейшие исследования изменят уверенность в полученном результате
Слабые рекомендации, среднее качество доказательств (2B)	Польза от применения рекомендации примерно одинакова с риском или обременительностью ее применения	Доказательства, полученные в РКИ с серьезными недостатками (нестабильность результатов, методологические дефекты, косвенные или неточные результаты), либо очень сильные доказательства, полученные в наблюдательных исследованиях	Положительный результат может меняться в зависимости от обстоятельств, характеристик больных или социальных факторов. Более качественные исследования могут оказать значительное влияние на уверенность в оценке результата и изменить эту оценку
Слабые рекомендации, низкое или очень низкое качество доказательств (2C)	Оценка пользы, риска и обременительности применения рекомендации сомнительная: польза, риск и обременительность рекомендации могут быть одинаковы	Доказательства по крайней мере для одного важного конечного показателя, полученные в наблюдательных исследованиях, серии наблюдений или РКИ с серьезными дефектами, либо косвенные доказательства	Альтернативные рекомендации могут иметь такую же целесообразность. Более качественные исследования, скорее всего, окажут значительное влияние на уверенность в оценке результата и могут изменить эту оценку
Рекомендации, основанные на консенсусе	Неопределенность обусловлена недостатком доказательств, но мнение экспертов свидетельствует, что польза от применения рекомендаций перевешивает риск и обременительность ее выполнения, либо наоборот	Недостаточно доказательств для создания надежной рекомендации	Дальнейшие исследования могут оказать значительное влияние на уверенность в оценке результата и изменить эту оценку

ки. Одновременно с анкетированием рассылалась информация о конфликте интересов, и эксперты, допущенные только к написанию рекомендаций по ведению, не участвовали в обсуждении рекомендаций по лечению. Согласно принципам CHEST, для принятия рекомендации было необходимо участие 75 % экспертов и согласие 80 % участников. Все рекомендации, не набравшие необходимого числа голосов, были пересмотрены на основании анкетирования экспертов, после чего снова рассылались участникам голосования.

### Процесс обзора литературы

После утверждения Исполнительным комитетом АЕСОРД окончательная версия рекомендаций была представлена для ознакомления в Канадский коми-

тет по респираторным рекомендациям (CRGC), Исполнительный комитет CTS и обозревателям CHEST, представлявшим Комитет по надзору за рекомендациями, Совет правления и группы *NetWorks*, специализирующимся на заболеваниях дыхательных путей и клинической пульмонологии. Содержание рекомендаций и методы их получения были проанализированы в отношении стабильности, точности и полноты. К этим рекомендациям применялись те же принципы, что и при экспертном рецензировании статей в журнале «*Chest*».

### Внедрение в практику, распространение и перевод на другие языки

Рекомендации по лечению обострений ХОБЛ после их публикации широко распространялись среди вра-

чей, других работников здравоохранения и общест-венности благодаря разнообразным усилиям об-ществ CHEST и CTS. Были выпущены совместные пресс-релизы как для профессионалов, так и для средств массовой информации с публикацией во всех соответствующих изданиях, использованием широкого вещания и Интернета. Эксперты, сотрудничающие со средствами массовой информации, приглашались для интервью. Также было подготовлено несколько дополнительных статей для облегче-ния процесса внедрения рекомендаций в практику.

Для пропаганды рекомендаций CHEST исполь-зованы социальные сети *Twitter, Facebook*, электрон-ные ресурсы CHEST, внешние и внутренние блоги и другие пути коммуникации. Информация о реко-мендациях разослана членам Коллегии со ссылкой на публикацию и сайт журнала «*Chest*».

Помимо публикации в журнале, были подготов-лены другие дополнительные материалы, призван-ные облегчить процесс внедрения рекомендаций в практику, в т. ч. наборы слайдов, алгоритмы и дру-гие клинические материалы, которые также были размещены на сайте CHEST в разделе *Chest Guide- lines*, являющийся хранилищем для многих совре-менных клинических рекомендаций, согласитель-ных и других документов.

CTS разработан план перевода рекомендаций на другие языки:

- выделены ключевые положения в рекоменда-циях;
- определена целевая аудитория для каждого поло-жения;
- сформулированы наиболее убедительные пись-ма, затрагивающие интересы целевой аудитории;
- поддерживалась политика перевода рекоменда-ций на основе наиболее доказательных исследо-вательских данных;
- разработана концепция для распространения и внедрения клинических рекомендаций в прак-тику с одновременной оценкой, основанной на принципе «от знания к действию» (*Knowledge-to-Action Framework*) [33].

Также использован традиционный путь распро-странения научной информации: презентации на научных конференциях и публикации в рецензиру-емых журналах. Рекомендации продвигались и через сайт CRGC ([www.respiratoryguidelines.ca](http://www.respiratoryguidelines.ca)). Целена-правленная информация была направлена в провин-циальные пульмонологические ассоциации Канады и распространялись через электронные бюллетени CTS отдельным специалистам и организациям, за-интересованным в этой теме.

CTS использованы другие способы общения — листовки, интернет-сайты, средства массовой ин-формации, электронные технологии (подкастинг, вебинары). Для более широкого распространения в обществе привлекались традиционные средства массовой информации и социальная сфера. Разра-ботаны средства для распространения рекомендаций в медицинских учреждениях, например, карманные брошюры и электронные версии для смартфонов

и планшетных компьютеров. На сайте CRGC были размещены наборы слайдов для обучения и самооб-разования.

### Обновление

Рекомендации и консенсусы CHEST являются ак-тивными документами, которые при необходимости обновляются. У Комитета по надзору за клиничес-кими рекомендациями CHEST и CRGC CTS име-ются установленные критерии для очередности об-новления рекомендаций, включающие появление новых исследований, результаты которых могут из-менить направленность или силу существующих ре-комендаций. Другие критерии относятся к новым вмешательствам или изменениям клинической практики, при которых могут потребоваться обнов-ления существующих рекомендаций. Долгосрочной целью этой деятельности является сохранение акту-альности рекомендаций.

### Рекомендации по профилактике обострений ХОБЛ

*PICO 1. Возможно ли при нелекарственной терапии и вакцинации предотвратить / снизить частоту ХОБЛ?*

Эффективная поддержка и ведение больных с риском обострений ХОБЛ требует всестороннего и индивидуального подхода. Согласно широко рас-пространенной модели хронического ухода (*Chronic Care Model* [34, 35]), уход за больными состоит из ме-роприятий на уровне пациента, медработника и сис-темы здравоохранения. Ключевыми элементами модели хронического ухода являются система здра-воохранения, организация системы доставки ме-дицинской помощи пациенту, включающая индиви-дуальное ведение больного, принятие решений, системы клинической информации, помощь в само-ведении, определение целей, составление плана действий, разрешение проблем и наблюдение, а так-же общество. Важность внедрения немедикаментоз-ных методов лечения при ведении этой популяции больных отражена в международных клинических ре-комендациях по ведению больных ХОБЛ [20, 36, 37].

Проблема PICO 1 включает следующие мероприя-тия:

- противопневмококковая вакцинация;
- противогриппозная вакцинация;
- программы отказа от курения;
- легочная реабилитация;
- обучение, составление планов действий и индивидуальное ведение больного;
- телемониторинг (см. табл. 1).

Определение каждого из этих мероприятий дано в поясняющем соответствующую рекомендацию тексте. Современное описание этих вмешательств отличается от описаний, приведенных в публика-циях по немедикаментозной терапии [38–40]. Экс-пертами выбраны оригинальные, четкие и сопо-ставимые характеристики и даны определения соответствующим технологиям, таким как телемо-нитринг.

Эти темы можно рассматривать как комплексное лечение [41] с многочисленными взаимодействующими компонентами и нелинейной причинной взаимосвязью [42]. Оценка комплексного вмешательства осложняется многочисленными факторами, в частности необходимостью адаптировать эти вмешательства к местным условиям, вопросами доступности и приемлемости [43]. В большинстве немедикаментозных исследований имеются методологические недостатки, такие как стандартизация вмешательства, подробности экспериментального лечения и сравнительное вмешательство. Во многих исследованиях по изучению эффективности немедикаментозных методов лечения профилактики обострений не является основным конечным показателем, что затрудняет использование результатов для разработки рекомендаций. Эксперты считают, что некоторые немедикаментозные методы лечения могут оказывать положительное влияние на здоровье и КЖ в целом, но этого может быть недостаточно для того чтобы рекомендовать их для профилактики обострений.

**Пневмококковая вакцинация.** При наличии таких заболеваний, как ХОБЛ, повышается риск развития пневмококковой инфекции и ее осложнений. У больных ХОБЛ частота госпитализаций по поводу пневмококковой пневмонии выше, чем в общей популяции [44, 45]. При противопневмококковой вакцинации эффективно снижается риск этой инфекции и может уменьшиться частота инфекционных обострений ХОБЛ [46]. У больных ХОБЛ с персистирующей бактериальной колонизацией нижних дыхательных путей с высеиванием *Streptococcus pneumoniae* в мокроте или «новой» стрептококковой пневмонией отмечается гораздо более высокий риск обострений ХОБЛ [47–49]. Обострения ХОБЛ, связанные с пневмококковой инфекцией, приводят к более продолжительным госпитализациям и в большей степени влияют на легочную функцию, чем неинфекционные обострения [50]. Во многих рекомендациях, включая рекомендации CDC и Центра здоровья Канады, рекомендуется использование противопневмококковой вакцины у всех взрослых не моложе 65 лет, а также у лиц в возрасте от 19 до 64 лет с заболеваниями, повышающими риск серьезных пневмококковых инфекций, в т. ч. ХОБЛ [20, 37, 44, 46, 51].

Несмотря на то, что в существующих сегодня рекомендациях вакцинация больных ХОБЛ в целом приветствуется, отсутствуют четкие доказательства того, что вакцинация может предотвратить обострения ХОБЛ, как показано в обзоре библиотеки *Cochrane* [52]. В этом обзоре проанализированы 7 клинических исследований, соответствовавших критериям включения; в 2 более ранних исследованиях использована 14-валентная вакцина, в 5 более поздних – 23-валентная вакцина. В 6 исследованиях ( $n = 1\,372$ ) снижение частоты пневмоний среди больных ХОБЛ не достигло статистической достоверности по сравнению с контрольными группами (отношение шансов (ОШ) – 0,72; 95%-ный довери-

тельный интервал (ДИ) – 0,51–1,01). Вероятность обострений ХОБЛ (2 исследования;  $n = 216$ ) также не различалась между вакцинированными и невакцинированными группами (ОШ – 0,58; 95%-ный ДИ – 0,30–1,13). При анализе дополнительных конечных показателей не выявлено статистически достоверного снижения числа госпитализаций или обращений за неотложной помощью. Согласно объединенным результатам 3 исследований ( $n = 888$ ) не выявлено достоверного снижения общей летальности в течение 48 мес. после вакцинации (ОШ – 0,94; 95%-ный ДИ – 0,67–1,33).

В объединенных результатах работ исследовательских центров США по изучению новых методов лечения ХОБЛ (*The COPD Clinical Research Network – CCRN*), в которых оценивалась безопасность и иммуногенность применения 7-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной пневмококковых вакцин у больных ХОБЛ (рандомизированное открытое исследование [53]), показано, что при применении обеих вакцин существенно повысился поствакцинальный уровень иммуноглобулина G для всех серотипов по сравнению с исходным уровнем, однако при использовании 7-валентной конъюгированной вакцины продукция антител к 5 из 7 серотипов была значительно выше, чем при использовании 23-валентной полисахаридной вакцины. Время развития очередного обострения ХОБЛ, число обострений, пневмоний и госпитализаций достоверно не различались (риск неблагоприятного исхода – *hazard ratio* (HR) – 0,91;  $p = 0,66$ ), но мощность исследования не позволяла оценить эти показатели.

В открытом РКИ [54] изучалось аддитивное влияние пневмококковой и противогриппозной вакцин на частоту обострений ХОБЛ. У 167 больных, в рандомизированном порядке вакцинированных обеими вакцинами, было меньше эпизодов инфекционных обострений ХОБЛ в течение 2 последующих лет, чем у больных, вакцинированных только против гриппа ( $p = 0,022$ ).

**1. У больных ХОБЛ рекомендуется использовать 23-валентную пневмококковую вакцину как часть комплексного ведения, хотя в литературе отсутствуют достаточные доказательства, что пневмококковая вакцинация может предотвратить обострения ХОБЛ (класс 2C).**

**Значение.** В данной рекомендации большое значение придается положительному влиянию пневмококковой вакцинации на здоровье в целом. Используются существующие клинические рекомендации, согласно которым эта вакцина должна применяться у больных ХОБЛ. Несмотря на отсутствие специальных доказательств о возможности предотвратить обострения ХОБЛ с помощью пневмококковой вакцинации, многие организации, включая ВОЗ и CDC, рекомендуют вакцинировать всех взрослых, начиная с 65-летнего возраста и лиц в возрасте 19–64 лет с такими заболеваниями, как ХОБЛ, поскольку у них отмечается повышенный риск серьезных пневмококковых инфекций.

**Противогриппозная вакцинация.** Ежегодная противогриппозная вакцинация является первоочеред-

ным мероприятием профилактики гриппа и рекомендуется, начиная с 2010 г., всем людям с возраста 6 мес. при отсутствии противопоказаний [55]. Грипп сопровождается высокой летальностью и заболеваемостью больных ХОБЛ, включая утяжеление течения заболевания и повышение риска госпитализаций [1, 20, 36, 37, 56, 57].

Доказательства в пользу применения противогриппозной вакцины у больных ХОБЛ получены прежде всего в обзоре *Cochrane*, последнее обновление которого опубликовано в мае 2009 г. [58]. В этом систематическом обзоре оцениваются доказательства, полученные в РКИ и касающиеся терапевтического эффекта противогриппозной вакцины у больных ХОБЛ, включая частоту обострений и госпитализаций, летальность, легочную функцию и побочные эффекты [58]. В этот систематический обзор включены 11 исследований, из которых 6 выполнены целенаправленно с участием больных ХОБЛ, а в 2 оценивалась частота обострений при использовании инактивированной противогриппозной вакцины [59, 60]. В этих исследованиях ХОБЛ кратко характеризуется по критериям постановки диагноза; обострения диагностировались клинически, без объективного подтверждения. В суммарном анализе ( $n = 180$ ) показано, что при использовании инактивированной противогриппозной вакцины существенно снизилось общее число обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо (средняя взвешенная разница  $(-0,37)$ ; 95%-ный ДИ  $(-0,64)$ – $(-0,11)$ ;  $p = 0,006$ ). Этот эффект появлялся только через 3–4 нед., что получило название «позднего обострения» (средняя взвешенная разница  $(-0,39)$ ; 95%-ный ДИ  $(-0,61)$ – $(-0,18)$ ;  $p = 0,0004$ ). В обоих исследованиях показано снижение частоты связанных с гриппом респираторных инфекций (средняя взвешенная разница  $-0,19$ ; 95%-ный ДИ  $-0,07$ – $0,48$ ;  $p = 0,0005$ ).

При дополнительном анализе других конечных показателей в обзоре *Cochrane* [58] не выявлено влияния противогриппозной вакцинации на частоту госпитализаций (ОШ  $-0,33$ ; 95%-ный ДИ  $-0,09$ – $1,24$ ;  $p = 0,52$ ). При анализе данных более многочисленной группы больных ХОБЛ и пожилых пациентов в целом (среди которых пациенты с ХОБЛ – лишь небольшая часть) показано существенное повышение частоты местных побочных эффектов вакцинации, которые, однако, в целом были слабо выраженными и непродолжительными. Эффективность интраназальной вакцинации живой ослабленной вакциной, добавленной к внутримышечному введению инактивированной вакцины, не подтверждена. Для оценки влияния на летальность размер исследований был слишком мал.

## **2. Больным ХОБЛ для профилактики обострений заболевания рекомендуется ежегодная противогриппозная вакцинация (класс рекомендаций 1В).**

**Значение.** В данной рекомендации большое значение придается положительному влиянию противогриппозной вакцинации на здоровье в целом при низком риске побочных эффектов, а также существующим клиническим рекомендациям по использо-

ванию противогриппозной вакцины у больных ХОБЛ. Несмотря на умеренный эффект и среднюю силу доказательств в пользу предотвращения обострений ХОБЛ с помощью противогриппозной вакцинации, многие организации, в т. ч. ВОЗ и CDC, рекомендуют ежегодно вакцинировать от гриппа всех взрослых, включая больных ХОБЛ.

**Отказ от курения.** Международные организации, в т. ч. CTS, ВОЗ, Национальный институт здоровья и клинического благополучия (NICE), Инициатива по оценке бремени ХОБЛ (BOLD) и Рабочая группа по профилактическим мероприятиям в США (USPSTF) рекомендуют всем больным ХОБЛ отказаться от курения табака, указывая, что эта мера наиболее эффективна в замедлении прогрессирования и снижении заболеваемости ХОБЛ. Отказ от курения является единственным терапевтическим мероприятием с доказанной эффективностью, которое способно улучшить прогноз ХОБЛ [61, 62] благодаря замедлению среднегодовой скорости снижения легочной функции [63], уменьшению кашля и продукции мокроты [64], повышению КЖ, связанного со здоровьем, а также снижению частоты обострений ХОБЛ. Обострения ХОБЛ и активное курение независимо друг от друга вызывают снижение легочной функции [65]. Попытки отказаться от курения могут быть непростыми для больного ХОБЛ и не всегда успешны, особенно при длительном анамнезе курения [66, 67]. В эффективной программе отказа от курения должны учитываться поведенческие, физиологические и психологические последствия курения, предшествующие неудачные попытки отказа от курения, она должна быть ориентирована прежде всего на курильщиков высокого риска. У больных ХОБЛ испытаны разнообразные стратегии борьбы с курением, начиная от простых мероприятий и заканчивая интенсивными многокомпонентными программами. В эти программы могут быть включены критическая оценка активного курения с последующими советами по отказу и фармакологической терапией табачной зависимости (никотинзаместительная терапия, антидепрессанты, модификаторы никотиновых рецепторов) либо личные или телефонные консультации. Эти методики используются изолированно или в комбинации друг с другом с разным успехом. Частота отказа от курения варьируется от 8,8 до 34,5 % в разных исследованиях и зависит от применяемой стратегии: малоинтенсивных консультаций или комбинированных методик с психологическими и фармакологическими методами лечения [68]. В большинстве работ больным ХОБЛ рекомендуется комбинировать фармакологические и поведенческие стратегии [68–70].

В наблюдательных исследованиях влияния отказа от курения на обострения ХОБЛ и 2 РКИ обнаружены недостаточное качество и систематические ошибки. *D.H.Au et al.* [71] изучено, каким образом статус курения и длительность воздержания от курения влияют на риск обострений ХОБЛ в когорте активных или бывших курильщиков ( $n = 23\,971$ ) в отделении ветеранов войн. С помощью регрессионной

модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной по возрасту, сопутствующим заболеваниям, показателям тяжести ХОБЛ и социально-экономическому статусу, установлено, что отказ от курения был связан со снижением риска обострений ХОБЛ (скорректированный HR – 0,78; 95%-ный ДИ – 0,75–0,87). Степень снижения риска зависит от длительности воздержания от курения: скорректированный HR – 1,04 (95%-ный ДИ – 0,87–1,26) для воздержания от курения в течение < 1 года; 0,93 (95%-ный ДИ – 0,79–1,08) – 1–5 лет; 0,84 (95%-ный ДИ – 0,70–1,00) – 5–10 лет и 0,65 (95%-ный ДИ – 0,58–0,74) – в течение  $\geq$  10 лет ( $p < 0,001$ ). По результатам РКИ, в которых сравнивались эффективностью высоко- и среднеинтенсивных программ отказа от курения, выполнен анализ экономической эффективности [72]. При использовании высокоинтенсивной программы, включавшей индивидуальные консультации, телефонные контакты, консультации в малочисленных группах и фармакологическую поддержку, периоды отказа от курения через 1 год были длительнее (частота отказов от курения через 6 и 12 мес., подтвержденная измерением котинина в слюне, составила 19 и 9 % соответственно; относительный риск (RR) – 2,22; 95%-ный ДИ – 1,06–4,65;  $p = 0,03$ ). Кроме того, высокоинтенсивные программы сопровождались меньшими затратами (581 евро vs 595 евро), средним числом обострений ХОБЛ (0,38 vs 0,60), длительностью пребывания в стационаре (0,39 vs 1,00) из расчета на 1 пациента.

В одноцентровом исследовании *A. Borglykke et al.* [73] для участия в программе отказа от курения либо обычного лечения рандомизированы курильщики, госпитализированные с симптомами обострения ХОБЛ ( $n = 223$ ). Через 1 год число прекративших курить было выше среди больных ( $n = 48$ ) группы отказа от курения (30 % vs 13 %; ОШ – 2,83; 95%-ный ДИ – 1,40–5,74). Через 3 года в группе отказа от курения было меньше госпитализаций и дней, проведенных в стационаре, хотя эта разница не достигла статистической значимости.

Частота госпитализаций после отказа от курения оценивалась среди участников ( $n = 19\,709$ ) 3 проспективных популяционных исследований в Копенгагене, Дания [74]. По сравнению с продолжавшими курить у бывших курильщиков значительно снизился риск госпитализаций (HR – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,33–0,99), но этого не произошло при простом снижении интенсивности курения (HR – 0,93; 95%-ный ДИ – 0,73–1,18).

Достоверность этих данных невысока, таким образом, соотношение риск / польза для этого конечного показателя при отказе от курения остается неопределенным. Однако эта рекомендация поддерживается дополнительными преимуществами отказа от курения, например, снижением предраковых состояний и риска развития рака легкого [75], а также улучшением других конечных показателей, связанных с уменьшением симптомов ХОБЛ. Кроме того, объединением специализированных организаций и организаций первичного звена здравоохранения,

входящих в Американскую коллегию врачей, CHEST, Американским торакальным обществом (*American Thoracic Society – ATS*) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society – ERS*) в Клинических рекомендациях (2011) больным ХОБЛ рекомендуется прекращать курение табака [20].

**3. Больным ХОБЛ рекомендуются консультации по отказу от курения и наиболее эффективное лечение табачной зависимости как компонент общей клинической стратегии профилактики обострений ХОБЛ (класс рекомендаций 2С).**

**Значение.** В данной рекомендации большое значение придается отказу от курения для каждого больного. Это единственная мера, при использовании которой улучшается прогноз ХОБЛ благодаря замедлению снижения легочной функции и уменьшению выраженности симптомов. Хотя влияние отказа от курения на обострения доказано слабо, отказ от курения рекомендуется по многим другим причинам: у курящих больных легкой ХОБЛ с продуктивным кашлем выраженность симптомов существенно уменьшается уже в первый год после прекращения курения, при этом легочная функция снижается более медленными темпами, чем у больных, продолжающих курить. Кроме того, курение сопровождается такими инфекциями, как пневмония. Польза от прекращения курения перевешивает риски, и многочисленные стратегии лечения никотиновой зависимости суммированы в других клинических рекомендациях и обзорах. В целом эффективные программы отказа от курения включают поведенческие, психологические и физиологические компоненты, в т. ч. советы по борьбе с курением, лекарственное лечение (никотинзаместительная терапия, антидепрессанты, модификаторы никотиновых рецепторов) и консультации – как личные, так и по телефону. При использовании этих методик частота отказа от курения составляет 8,8–34,5 %. Такая терапия табачной зависимости является экономически эффективной.

**Легочная реабилитация.** Последнее определение легочной реабилитации характеризует ее как «комплексное вмешательство, основанное на физических тренировках, обучении, изменении поведения, и направленное на улучшение физического и психологического состояния лиц с хроническими бронхолегочными заболеваниями и обеспечение длительной приверженности здоровому образу жизни» [76]. Польза от легочной реабилитации у больных ХОБЛ велика [76–78], а реабилитация является наиболее эффективной терапевтической стратегией для уменьшения выраженности одышки, улучшения КЖ, связанного со здоровьем, и переносимости физических нагрузок [79, 80]. Легочная реабилитация является важным компонентом комплексной терапии больных ХОБЛ [81] и расценивается как стандарт лечения больных ХОБЛ с сохраняющимися на фоне оптимальной бронходилатационной терапии симптомами заболевания [37, 77, 78].

Для анализа влияния легочной реабилитации на течение ХОБЛ эксперты предположили, что общая

частота госпитализаций больных ХОБЛ аналогична частоте госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ. В объединенном анализе данных больных ( $n = 623$ ) из 9 исследований [82–90] легочная реабилитация привела к существенному снижению частоты госпитализаций по сравнению с обычным лечением (ОШ – 0,45; 95%-ный ДИ – 0,22–0,91;  $p = 0,03$ ). В целом качество этих доказательств оценено как низкое или очень низкое из-за риска систематических ошибок, нестабильности и неточности результатов. Участие в реабилитации сопровождалось минимальным риском осложнений при отсутствии серьезных побочных эффектов. Между исследованиями выявлена существенная гетерогенность: значительное снижение госпитализаций после реабилитационных мероприятий показано в 3 из 9 исследований ( $p = 0,03$ ;  $I^2 = 52\%$ ). Для анализа причин гетерогенности все эти исследования были разделены по срокам назначения реабилитации: сразу ( $< 1$  мес.) после последней госпитализации по поводу ХОБЛ (нестабильное состояние больных или фаза восстановления) или у больных в стабильном состоянии. В исследованиях, в которых легочная реабилитация начиналась сразу после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ, показано уменьшение числа повторных госпитализаций после реабилитационных мероприятий [82–84, 87, 88] (ОШ – 0,24; 95%-ный ДИ – 0,07–0,88;  $p = 0,03$ ). Эти результаты совпадают с данными более раннего обзора базы данных *Cochrane* (Puhan M.A. et al.) [91]. Рекомендация отнесена к классу 1С, т. к. исследования, в которых изучался эффект легочной реабилитации сразу после обострения, были низкого или очень низкого качества и имели значительную гетерогенность ( $p = 0,008$ ;  $I^2 = 71\%$ ).

В 4 исследованиях, в которых изучались больные в стабильном состоянии (без недавних обострений ХОБЛ в анамнезе), легочная реабилитация не влияла на частоту госпитализаций (ОШ – 0,79; 95%-ный ДИ – 0,42–1,5;  $p = 0,47$ ) [85, 86, 89, 90]. Однако среди больных с недавними обострениями ( $\leq 4$  нед. до последней госпитализации) при легочной реабилитации достоверно снижалось число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, что вносит дополнительный вклад в растущий объем информации о пользе реабилитации у больных ХОБЛ и подтверждает необходимость облегчения доступа к реабилитационным программам для таких пациентов [76, 77]. Эта рекомендация должна найти дополнительное подтверждение в высококачественных крупных РКИ, специально спланированных для оценки обострений и связанных с ними госпитализаций.

**4. Больным со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, перенесшим недавнее обострение (в предшествующие 4 нед.), рекомендуется легочная реабилитация для предотвращения новых обострений ХОБЛ (класс рекомендаций 1С).**

**Значение.** Установлено, что при легочной реабилитации снижается риск повторных госпитализаций больных в первые 4 нед. после выписки из стациона-

ра, улучшается КЖ, переносимость физических нагрузок и уменьшается одышка, однако нет доказательств, что легочная реабилитация может предотвратить повторные госпитализации у больных ХОБЛ позже чем через 4 нед. после выписки из стационара.

**5. Больным со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, перенесшим обострение  $> 4$  нед. назад, не рекомендуется использовать легочную реабилитацию с целью предотвращения очередного обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 2В).**

**Значение.** При легочной реабилитации снижается риск повторных госпитализаций больных в первые 4 нед. после выписки из стационара, улучшается КЖ, переносимость физических нагрузок и уменьшается одышка, однако нет доказательств, что легочная реабилитация может предотвратить повторные госпитализации у больных ХОБЛ позже, чем через 4 нед. после выписки из стационара.

**Обучение, планы действия и индивидуальное ведение пациента.** Обучение, составление плана действий и индивидуальное ведение пациента – мероприятия, непосредственно относящиеся к модели хронического ухода [92]. Они основаны на знаниях больного о его болезни, приобретении им необходимых навыков для лечения этого хронического заболевания и мотивации к принятию активного участия в заботе о собственном здоровье вместе с опытными медицинскими работниками. В настоящее время отсутствует единое определение понятий обучения, планов действия и индивидуального ведения применительно к ХОБЛ. Обучение рассматривается экспертами как официальное предоставление пациенту информации, касающейся ХОБЛ, с целью улучшения его знаний об этом заболевании. Обучение пациента можно охарактеризовать как обучение самоведению. План действий можно определить как письменный план, предназначенный для самоведения обострения ХОБЛ. Индивидуальное ведение пациента представляет собой «совместные планирование, координацию мероприятий и выбор методов и доступных ресурсов, максимально соответствующих нуждам здоровья пациента, с целью обеспечения качественных и экономически эффективных результатов» [93]. В настоящем обзоре индивидуальное ведение характеризуется как структурированное наблюдение пациента и его взаимодействие с медработником, направленные на изменение симптомов и самочувствия пациента, советы по соответствующим медицинским мероприятиям, направление к врачу и рекомендации начинать лечение с целью профилактики или снижения риска серьезных обострений ХОБЛ. Взаимодействие пациента и медработника может быть очным или по телефону, либо с помощью других телекоммуникаций, но без применения биомониторинга с передачей данных.

Систематический обзор литературы для написания настоящих клинических рекомендаций был закончен до публикации Кохрайновского обзора *M.Zwerink et al.* (2014) по самоведению больных ХОБЛ [94], поэтому отличается от последнего не-

сколькими важными моментами. *M.Zwerink et al.* [94] проанализированы данные литературы с 1994 по 2011 гг., тогда как данный обзор литературы не ограничивается этим периодом. В Кохрайновском обзоре не ставилась цель предотвращения обострений ХОБЛ и использовалось широкое определение самоведения, включавшее отказ от курения, самораспознавание и самолечение обострений ХОБЛ, физическую активность, планы действия и советы по питанию, лекарственной терапии и борьбе с одышкой. В данном обзоре эксперты отдельно анализировали влияние многих из этих методов, поскольку в существующей клинической практике эти методы нередко назначаются по отдельности.

**Обучение.** В РКИ [95] изучалось влияние обучения больных ХОБЛ фармацевтическими работниками на КЖ, связанное со здоровьем. Используя методику мотивационного интервьюирования, фармацевт в амбулаторном медицинском учреждении индивидуально рассказывал пациенту о лечении болезни, в т. ч. лекарственной терапии, важности физической нагрузки и клиренсе дыхательных путей. В этом исследовании не сообщалось ни о длительности обучения, ни о числе занятий. Основным конечным показателем было улучшение КЖ, оцененного по Респираторному опроснику клиники Св. Георгия. Дополнительными конечными показателями были предотвращение обращений за неотложной помощью и госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ. Подсчет обращений за неотложной помощью и госпитализаций проводился при опросе больного, анализе историй болезни и больничных баз данных. В этом исследовании ( $n = 133$ : 61 % женщин; ОФВ<sub>1</sub> – 54 %<sub>долж.</sub>; группа обучения – 66 больных, в контрольной группе – 67 больных) обучение больных фармакологом привело к достоверному уменьшению связанных с обострением госпитализаций в течение 6 мес. наблюдения. Опираясь на опубликованные данные, эксперты рассчитали ОШ – 0,24 (95%-ный ДИ – 0,06–0,91).

В настоящее время для рекомендации обучения больных с целью предотвращения обострений ХОБЛ изолированно от других методов лечения данных недостаточно. Выполнено единственное исследование в 1 больнице при небольшой численности группы. Более того, при недостатке информации по внедрению обучения ограничены возможности других исследователей подтвердить эти результаты.

**6. Обучение больных ХОБЛ не должно использоваться отдельно от других методов лечения для профилактики обострений (обновленное соглашение экспертов).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению частоты госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, т. к. при этом повышается летальность и усугубляется течение ХОБЛ. Меньшее значение имеют мотивационные образовательные программы, поскольку это более трудоемкая методика по сравнению с традиционным подходом к обучению больных.

**Ведение конкретного пациента.** В РКИ [96] изучалось влияние индивидуального ведения пациента

в течение 1 года отдельно от других методов лечения на использование ресурсов здравоохранения, которое было выбрано в этом исследовании как дополнительный конечный показатель. Методика подсчета обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций и длительности пребывания в стационаре не указана. В этом исследовании больные ХОБЛ ( $n = 122$ ) с ОФВ<sub>1</sub> 28 %<sub>долж.</sub> в среднем, получавшие длительную кислородотерапию в течение по крайней мере 6 мес., в рандомизированном порядке получали обычное лечение либо индивидуальное ведение, которое включало комбинацию домашнего ведения (ежемесячные телефонные звонки и домашние посещения больного каждые 3 мес., а также быстрое удовлетворение нужд пациента в медицинской помощи по поводу респираторного заболевания) и легкий доступ к ресурсам стационара в течение 1 года. При реализации данной методики высокодостоверно снизились число госпитализаций ( $0,5 \pm 0,86$  – в группе индивидуального ведения и  $1,29 \pm 1,7$  – в контрольной группе;  $p = 0,001$  по U-тесту Манна–Уитни), обращений за неотложной помощью ( $0,45 \pm 0,83$  – в группе индивидуального ведения и  $1,58 \pm 1,96$  – в контрольной группе;  $p = 0,0001$  в U-тесте Манна–Уитни) и длительности госпитализаций ( $7,43 \pm 15,6$  и  $18,20 \pm 24,55$  соответственно;  $p = 0,01$  в *t*-тесте). Исследование имело высокий риск систематических ошибок, связанных с нечеткой методикой рандомизации, неполными данными по конечным показателям, недостатком слепой оценки и небольшим числом участников. Более того, неясно, каким образом эта методика повлияла на обострения ХОБЛ.

Несмотря на то, что при терапии статистически достоверно снизилось число обращений за неотложной помощью, госпитализаций и длительности пребывания в стационаре, доказательства его эффективности получены в единственном исследовании с высоким риском систематических ошибок. Таким образом, в связи с недостатком удовлетворительных доказательств для классификации данной рекомендации остается неопределенность относительно влияния индивидуального ведения больного, применяемого отдельно от других видов лечения, на частоту обострений ХОБЛ.

**7. Индивидуальное ведение больных не должно использоваться отдельно от других методов лечения с целью предотвращения обострений ХОБЛ (обновленное соглашение экспертов).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению риска госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, т. к. при этом повышается летальность и усугубляется течение ХОБЛ. Меньшее значение имеет недостаточное влияние на КЖ, поскольку такая информация имеется только для небольшой части общей популяции больных ХОБЛ.

**Обучение и индивидуальное ведение (без плана действия).** Клинические исследования [97–99] соответствовали критериям включения в данный обзор, в них оценивалась динамика потребности в госпитализации, хотя этот показатель не во всех исследова-

ниях был основным конечным показателем. Ни в одном из исследований не использовались планы действий в лечении больных. Другими конечными показателями были посещения врача, клиники или обращения за неотложной помощью. В исследованиях [97, 99] сообщается о снижении числа госпитализаций в группе обучения и индивидуального ведения, тогда как в исследовании [98] разница между группами отсутствовала. Для оценки влияния обучения и индивидуального ведения на частоту госпитализаций результаты исследований [97, 99] были объединены в метаанализ. В итоге не получено статистически достоверных различий между группами. Через 6 мес. наблюдения *M.Lainscak et al.* [97] сообщалось о частоте госпитализаций 14 % в группе активного ведения по сравнению с 31 % — в контрольной группе, тогда как *S.Smith et al.* [98] установлено, что хотя бы 1 госпитализацию по респираторным причинам перенесли 70 % больных в группе активного ведения и 55 % пациентов контрольной группы. Суммарное ОШ составило 0,82 (95%-ный ДИ — 0,17–3,99) при значительной гетерогенности исследований ( $p = 0,003$ ;  $I^2 = 89\%$ ). *J.J.Soler et al.* [99] продемонстрировано существенное снижение числа госпитализаций. *S.Smith et al.* не выявлено влияния обучения и индивидуального ведения на частоту госпитализаций, длительность пребывания в стационаре или обращения за неотложной помощью. Однако к этим результатам следует относиться осторожно из-за малочисленности групп больных, высокого процента досрочного выбывания из исследования и отсутствия данных для  $1/3$  участников.

Гетерогенность в характеристиках участников и методологии исследований учитывалась в выводах экспертов о влиянии обучения и индивидуального ведения на обострения ХОБЛ. Хотя в 3 исследованиях участвовали больные со среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ, они существенно различались по анамнезу обострений. В исследованиях *M.Lainscak et al.* [97] и *J.J.Soler et al.* [99] участвовали больные с предшествующими обострениями, у которых за время исследований частота госпитализаций снизилась, тогда как *S.Smith et al.* [98] не учтен анамнез предшествующих обострений при отборе больных и показано, что активное ведение не повлияло на частоту госпитализаций. Интенсивность, содержание и длительность активного ведения также менялись в этих 3 исследованиях. *S.Smith et al.* [98] проанализированы отдельно госпитализации по респираторным причинам, тогда как *M.Lainscak et al.* [97] и *J.J.Soler et al.* [99] использованы данные о госпитализациях в целом. Во всех исследованиях число участников невелико. Только в исследовании *M.Lainscak et al.* [97] каждую группу составляли  $> 100$  больных, а в других исследованиях —  $< 50$ .

**8. У больных ХОБЛ с предшествующими, в т. ч. недавними обострениями, для профилактики тяжелых обострений ХОБЛ и снижения частоты госпитализаций рекомендуется использовать обучение и индивидуальное ведение, которое включает как минимум ежемесячный прямой доступ к специалисту (класс рекомендаций 1С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению частоты госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, т. к. с этим связана высокая летальность и утяжеление течения заболевания.

**Обучение и план действия.** Влияние структурированного обучения и планов действия на предотвращение обострений ХОБЛ изучалось в исследованиях [100–103], соответствующих критериям отбора в данный обзор литературы. В исследованиях [102, 103] оценивалась динамика среднего числа обращений за неотложной помощью и среднего числа госпитализаций, тогда как в [100, 101] оценивалась частота госпитализаций. Ни в одном из исследований обращения за неотложной помощью и госпитализации не были основным конечным показателем.

Эти исследования различаются по критериям включения больных. *G.R.McGeoch et al.* [101] ( $n = 154$ ) отбирались больные с перенесенными за предшествующий год обострениями ХОБЛ, а в других исследованиях этот критерий не учитывался. В исследовании *F.Gallefoss* [100] ( $n = 52$ ) критерием включения был ОФВ<sub>1</sub> 40–80 %<sub>долж.</sub>, в исследовании *R.Wood-Baker et al.* [103] — ОФВ<sub>1</sub>  $< 65\%$  <sub>долж.</sub>, в исследованиях *R.Wakabayashi et al.* [102] и *G.R.McGeoch et al.* [101] ОФВ<sub>1</sub> не был критерием включения. Число или частота изучаемых явлений были низкими во всех 4 исследованиях. Результаты этих исследований были объединены в метаанализ для оценки влияния обучения в сочетании с планами действий на потребность больных в неотложной помощи и госпитализациях. В итоге влияния на среднее число обращений за неотложной помощью, среднее число госпитализаций или частоту госпитализаций не получено. *F.Gallefoss* [100] и *R.Wood-Baker et al.* [103] также оценивалось влияние такого ведения на посещения врача общей практики. *F.Gallefoss* [100] сообщалось, что число неэкстренных посещений врача общей практики снизилось, но частота экстренных посещений не изменилась. *R.Wood-Baker et al.* [103] не выявлено различий между группами по частоте посещений врача общей практики. Ни в одном исследовании не сообщается о побочных эффектах такого ведения больных ХОБЛ. Риск систематических ошибок во всех исследованиях оценен как серьезный или очень серьезный.

**9. Эксперты полагают, что для больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ обучение вместе с составлением плана действий, но без индивидуального ведения не предотвращает тяжелые обострения ХОБЛ, оцениваемые по потребности в неотложной медицинской помощи или госпитализациях в течение 12 мес. (класс рекомендаций 2С).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению частоты госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, т. к. с этим связана высокая летальность и утяжеление течения заболевания.

**Комбинация обучения, составление плана действий и индивидуального ведения.** Экспертами найдено 16 клинических исследований, соответствующих

критериям отбора. В 12 исследованиях представлены оригинальные данные по оценке влияния обучения в сочетании с письменным планом действий и индивидуальным ведением больного на госпитализации и обращения за неотложной помощью. Результаты исследований [104–111] были объединены в метаанализ для оценки влияния этих методик на госпитализации. В исследованиях [104, 107–109] также содержатся данные, необходимые для метаанализа и оценки влияния этих методик на обращения за неотложной помощью. В остальных 4 исследованиях [112–115] проанализированы интересующие экспертов конечные показатели, но они не могли быть включены в метаанализ.

В исследованиях [104–106, 109, 114, 115] целенаправленно отбирались больные с предшествующими обострениями в анамнезе. В 2 исследованиях оценивалась разница в госпитализациях и обращениях за неотложной помощью в целом, тогда как в остальных исследованиях анализировались только обострения ХОБЛ. В исследованиях, включенных в метаанализ, приведено влияние 12-месячного ведения больных на госпитализации [104–109, 111], в 1 исследовании длительность наблюдения составила 6 мес. [110].

При анализе влияния на госпитализации в метаанализ включены больные с активным ведением ( $n = 1\,094$ ) и получавшие обычное лечение ( $n = 1\,107$ ). В 8 исследованиях выявлено положительное влияние активного ведения (суммарное ОШ – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,46–0,90), однако результаты исследований отличались гетерогенностью ( $p = 0,05$ ;  $I^2 = 51\%$ ). В исследованиях [106, 110, 111] эффект был недостоверным. Исследование *V.S.Fan et al.* [106] было прекращено досрочно в связи с высокой летальностью в группе активного ведения. Исследования [113–115] не были включены в метаанализ. В них оценивались госпитализации через 3 [115], 6 [113] и 12 [114] мес. Ни в одном из исследований не выявлено различий в госпитализациях между группами. Исследования [104, 106–108, 110–112, 114] имели низкий риск систематических ошибок, в остальных таковой был неопределенным.

В исследованиях [104, 107–109, 113–115] изучалось влияние активного ведения больных ХОБЛ на обращения за неотложной помощью. В метаанализ были объединены работы [104, 107–109], остальные рассматривались по отдельности [113–115]. Во включенных в метаанализ исследованиях [104, 109] участвовали больные с предшествующими обострениями в анамнезе, в [104, 108, 109] результаты были непосредственно связаны с ХОБЛ. Результаты метаанализа четко свидетельствуют о пользе 12-месячного активного ведения больных (суммарное ОШ – 0,48; 95%-ный ДИ – 0,36–0,63). В исследовании *K.L.Rice et al.* [109] доказан положительный эффект, который обусловил 54 % общего результата. Среди 3 исследований, не включенных в метаанализ, только в исследовании *M.A.Gadoury et al.* [114] общее число обращений к врачу снизилось. У включенных в это исследование больных отмечены предшеству-

ющие обострения в анамнезе, а само исследование имело низкий риск систематических ошибок.

В исследовании [112] оценивалось влияние активного ведения на частоту обострений ХОБЛ в течение 24 мес. Больные были рандомизированы на группы обычной терапии, рутинного мониторинга или самоведения. Рандомизация включала стратификацию по тяжести заболевания и частоте обострений в течение 24 мес., предшествующих началу исследования. У большинства участников отмечено легкое или среднетяжелое течение ХОБЛ. В 1-й месяц (ОШ – 1,09; 95%-ный ДИ – 0,42–2,81) и в следующие 12 мес. (ОШ – 2,07; 95%-ный ДИ – 0,60–7,15) разница между группами по числу внеплановых посещений врача отсутствовала. Частота обострений в течение 12 мес. (RR – 1,10; 95%-ный ДИ – 0,86–1,40) или 24 мес. (ОШ – 1,16; 95%-ный ДИ – 0,81–1,67) также не различалась между группами.

Крупное многоцентровое исследование *V.S.Fan et al.* [106], выполненное в Медицинской сети ветеранов войн (*Veterans Administration system*) было прекращено досрочно в связи с повышением летальности в группе активного ведения. В момент прекращения исследования пациенты ( $n = 426$ ) были рандомизированы для обычной терапии или активного ведения. Различия между группами по обострениям ХОБЛ в течение среднего периода наблюдения в 250 дней отсутствовали, но в группе активного ведения зарегистрированы 28 летальных исходов, а в группе обычного лечения – 10 смертей при наибольшей разнице между группами по летальным исходам, связанным с ХОБЛ. Несмотря на тщательный анализ, авторы не смогли объяснить такую разницу в летальности между группами. Сопоставления с крупными исследованиями с аналогичной терапевтической тактикой [104, 109] также не помогли объяснить более высокую летальность в группе индивидуального ведения. Согласно этим результатам показано, что влияние такого варианта ведения больных ХОБЛ пока до конца неясно.

**10. Больным ХОБЛ рекомендуется сочетать обучение с составлением письменного плана действий и с индивидуальным ведением для предотвращения тяжелых обострений ХОБЛ, оцениваемых по потребности в неотложной медицинской помощи или госпитализациях (класс рекомендаций 2B).**

**Значение.** В этой рекомендации большое значение придается снижению частоты госпитализаций, связанных с ХОБЛ, поскольку они сопровождаются высокой летальностью и утяжелением течения заболевания. Считается, что при госпитализации лучше всего выявляются обострения, т. к. учащение посещений врача или увеличение объема лекарственной терапии могут происходить и в процессе предотвращения новых обострений ХОБЛ. Также большое значение придается индивидуальным изменениям в состоянии больного с предшествующими обострениями, а также исходам, которые особенно тесно связаны с госпитализациями по поводу ХОБЛ. В этой рекомендации учтено, что в одном из иссле-

дований сообщалось о повышении летальности в группе активного ведения. Несмотря на то, что экспертами не установлена точная причина такого эффекта в этом единственном исследовании, больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и клинически нестабильным течением ХОБЛ нуждаются в повышенном внимании врача и тщательном наблюдении. Обращается внимание на то, что при активном ведении больного требуется участие специально обученного персонала, а отбор больных для такого ведения должен быть индивидуализирован.

**Телемониторинг.** Информационные и коммуникационные технологии быстро развиваются, при этом повышается спектр доступных, экономически выгодных высококачественных методик для здравоохранения, хотя оценка этих методик пока находится в самой начальной стадии [116]. Универсальное определение телемедицины пока отсутствует, но Американская телемедицинская ассоциация характеризует ее как «использование медицинской информации, передаваемой с одного места в другое с помощью электронных коммуникаций, для улучшения состояния здоровья пациента» [117]. Телемедицина — широкий термин, включающий разнообразные методы, в т. ч. видеоконференции, «электронное здоровье» (порталы пациентов), передачу изображений, непрерывное медицинское образование, беспроводные приложения для потребителей, удаленный мониторинг жизненно важных параметров [117].

Учитывая широкие возможности телемедицины, данный обзор ограничен исследованиями, в которых телемониторинг применялся для больных с высоким риском обострений ХОБЛ. Телемониторинг определен экспертами как комплекс следующих составных частей:

- электронная передача данных, зарегистрированных самим пациентом, или биометрических данных (сатурация кислородом, частота пульса, артериального давления);
- использование приборов, расположенных дома или непосредственно у пациента (мобильные устройства);
- персонализированная обратная связь с медработником, имеющим навыки в коррекции состояния пациентов по телеметрическим данным, или автоматическая обратная связь по предварительно разработанному алгоритму.

Данная рекомендация основана на РКИ [118–120], проанализированных в систематическом обзоре [121], и дополнительных РКИ [122–139]. Из них только 6 исследований были объединены для данной рекомендации [127, 130–134], хотя эксперты также принимали во внимание и результаты других исследований, не включенных в метаанализ. В исключенных исследованиях применение телемониторинга было простым и приемлемым для больных [122, 123, 136, 139] и медработников [136]. Доказательства взаимосвязи между телемониторингом и госпитализациями были смешанными [122, 124, 135, 137, 138], как и доказательства экономической эффективности [126, 128], что, вероятно, отражает вариабель-

ность программ внедрения. Экспертами проанализировано влияние телемониторинга на число обращений за неотложной помощью, обострений и госпитализаций. Ни для одного из этих показателей не получены статистически достоверные результаты. Для обращений за неотложной помощью в течение 3–6 мес. [120, 130, 131, 133] суммарное ОШ составило 0,45 (95%-ный ДИ – 0,18–1,12) при незначительной гетерогенности исследований ( $p = 0,14$ ;  $I^2 = 46\%$ ). Для обращений за неотложной помощью в течение 12 мес. [118, 119] суммарное ОШ составило 0,19 (95%-ный ДИ – 0,03–1,27) при значительной гетерогенности исследований ( $p = 0,004$ ;  $I^2 = 88\%$ ). Для обострений в течение 4–9 мес. после внедрения телемониторинга [127, 134] ОШ составило 0,58 (95 % ДИ 0,30–1,12) при незначительной гетерогенности исследований ( $p = 0,67$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Для госпитализаций в течение 3 мес. [130, 131] ОШ составило 0,87 (95%-ный ДИ – 0,18–4,20) при незначительной гетерогенности исследований ( $p = 0,25$ ;  $I^2 = 26\%$ ), тогда как для госпитализаций в течение 6–12 мес. [118, 119, 132, 133] ОШ составило 0,63 (95%-ный ДИ – 0,40–1,01) при незначительной гетерогенности исследований ( $p = 0,32$ ;  $I^2 = 15\%$ ).

Важно, что существуют значительные различия в способах телемониторинга и используемом оборудовании, которое может включать устройства для регистрации и электронной передачи жизненно важных параметров (спирометрия, пульсоксиметрия, частота сердечных сокращений, артериальное давление) [130, 131]; технологические платформы для обучения и передачи результатов педометрии [131], ручной монитор, устройство для регистрации симптомов, ручной регистрации температуры и оксиметрии [132], сенсорный напульсник для регистрации частоты сердечных сокращений, физической активности, температуры тела и гальванической реакции кожи, совмещенный с сотовым телефоном [134]; самозаполняемый вопросник EXACT-PRO, передаваемый через сотовый телефон, устройство для автоматической экстренной сигнализации [127]. Эти различия в приложениях для телемониторинга препятствуют точному сравнению результатов разных исследований.

В обзоре *R. Wootton* [140] отмечено, что в большинстве РКИ по ведению больных с хроническими заболеваниями с помощью телемедицины получены положительные результаты, что создает вероятность искажений результатов в пользу положительного эффекта. *R. Wootton* предполагает, что при анализе истинного влияния любого метода лечения хронического заболевания его использование требуется в течение нескольких лет, а не недель или месяцев. Несмотря на перспективность применения телемониторинга для ведения больных ХОБЛ, доказательств того, что этот метод может существенно снизить частоту обострений ХОБЛ, в настоящее время отсутствуют, а во многих странах стоимость этого метода слишком высока.

**11. Телемониторинг по сравнению с обычным ведением больных ХОБЛ не предотвращает тяжелых обостре-**

ний, что оценивалось по частоте обращений за неотложной помощью, обострений или госпитализаций в течение 12 мес. (класс рекомендаций 2С).

**Значение.** В настоящее время собрано недостаточно доказательств того, что телемониторинг может предотвратить обострения ХОБЛ.

Окончание в № 3 / 2016.

## Литература / References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2103. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf). Accessed May 15, 2014.
- Brusasco V. Reducing cholinergic constriction: the major reversible mechanism in COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2006; 15 (99): 32–36.
- Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 325–334.
- Public Health Agency of Canada. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Public Health Agency of Canada website. <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/crd-mrc/copd-mpoc-eng.php>. Accessed June 28, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Health Statistics. Deaths: final data for 2009. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2012; 60 (3): 1–117.
- Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey Raw Data, 1999–2011. Analysis performed by the American Lung Association Research and Health Education Division using SPSS and SUDAAN software. Atlanta GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
- Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.* 2002; 51 (6): 1–16.
- Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Health Statistics. National Hospital Discharge Survey Raw Data, 1999–2010. Analysis Performed by the American Lung Association Research and Health Education Division Using SPSS Software. Atlanta GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2010.
- Confronting COPD in America, 2000. Schulman, Ronca and Bucuvalas, Inc. (SRBI); 2000. Funded by GlaxoSmithKline plc.
- Mittmann N., Kuramoto L., Seung S.J. et al. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. *Respir. Med.* 2008; 102 (3): 413–421.
- Chapman K.R., Bourbeau J., Rance L. The burden of COPD in Canada: results from the Confronting COPD survey. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. C): S23–S31.
- Connors A.F. Jr, Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (4): 959–967.
- Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5): 1418–1422.
- Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2002; 121 (5): 1449–1455.
- Miravittles M., García-Polo C., Domenech A. et al. Clinical outcomes and cost analysis of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2013; 191 (5): 523–530.
- Wouters E.F. Economic analysis of the confronting COPD survey: an overview of results. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. C): S3–S14.
- Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 932–946.
- Maltais F., Celli B., Casaburi R. et al. Acclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (4): 580–587.
- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000; 117 (5, Suppl. 2): 398S–401S.
- 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 (3): 179–191.
- Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689–698.
- Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9356): 449–456.
- Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554.
- Lewis S.Z., Diekemper R., Ornelas J., Casey K.R. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest.* 2014; 146 (1): 182–192.
- Brouwers M.C., Kho M.E., Browman G.P. et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010; 182 (18): E839–E842.
- Diekemper R., Ireland B., Merz L. P154 development of the Documentation and Appraisal Review Tool (DART) for systematic reviews [poster]. *Br. Med. J. Qual. Saf.* 2013; 22: 61–62.
- Higgins J.P.T., Altman D.G., Sterne J.A.C. et al. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J.P.T., Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. London: The Cochrane Collaboration; 2011.
- Downs S.H., Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J. Epidemiol. Community Health.* 1998; 52 (6): 377–384.
- Langer-Gould A., Popat R.A., Huang S.M. et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (12): 1686–1691.

30. Aaron S.D., Fergusson D., Marks G.B. et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax*. 2008; 63 (2): 122–128.
31. Balshem H., Helfand M., Schünemann H.J. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 401–406.
32. Guyatt G., Gutterman D., Baumann M.H. et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest*. 2006; 129 (1): 174–181.
33. Graham I.D., Logan J., Harrison M.B. et al. Lost in knowledge translation: time for a map? *J. Contin. Educ. Health Prof.* 2006; 26 (1): 13–24.
34. Bodenheimer T., Wagner E.H., Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA*. 2002; 288 (14): 1775–1779.
35. Bodenheimer T., Wagner E.H., Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, part 2. *JAMA*. 2002; 288 (15): 1909–1914.
36. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). National Institute for Health and Care Excellence website. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>. Accessed May 15, 2014.
37. O'Donnell D.E., Aaron S., Bourbeau J. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (Suppl. B): 5B–32B.
38. Disler R.T., Inglis S.C., Davidson P.M. Non-pharmacological management interventions for COPD: an overview of Cochrane systematic reviews (protocol). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (2): CD010384.
39. Kruis A.L., Smidt N., Assendelft W.J.J. et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (10): CD009437.
40. Krumholz H.M., Currie P.M., Riegel B. et al. A taxonomy for disease management: a scientific statement from the American Heart Association Disease Management Taxonomy Writing Group. *Circulation*. 2006; 114 (13): 1432–1445.
41. Craig P., Dieppe P., Macintyre S. et al. Research Council Guidance. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Br. Med. J.* 2008; 337: a1655.
42. Petticrew M. When are complex interventions 'complex'? When are simple interventions 'simple'? *Eur. J. Public Health*. 2011; 21 (4): 397–398.
43. Weightman A., Ellis S., Cullum A. et al. Grading Evidence and Recommendations for Public Health Interventions: Developing and Piloting a Framework. London: Health Development Agency; 2005.
44. Vaccines and immunizations. Centers for Disease Control and Prevention website. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo>. Accessed March 3, 2014.
45. Lee T.A., Weaver F.M., Weiss K.B. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22 (1): 62–67.
46. Centers for Disease Control and Prevention; Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2010; 59 (34): 1102–1106.
47. Bogaert D., van der Valk P., Ramdin R. et al. Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect. Immun.* 2004; 72 (2): 818–823.
48. Patel I.S., Seemungal T.A.R., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002; 57 (9): 759–764.
49. Sethi S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (7): 465–471.
50. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F. et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (10): 1114–1121.
51. WHO recommendations for routine immunization summary tables. World Health Organization website. [http://www.who.int/immunization/policy/immunization\\_tables/en](http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en). Accessed March 3, 2014.
52. Walters J.A., Smith S., Poole P. et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (11): CD001390.
53. Dransfield M.T., Harnden S., Burton R.L. et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 (5): e35–e44.
54. Furumoto A., Ohkusa Y., Chen M. et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine*. 2008; 26 (33): 4284–4289.
55. Fiore A.E., Uyeki T.M., Broder K. et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Rec. Rep.* 2010; 59 (RR-8): 1–62.
56. Centanni S., Pregliasco F., Bonfatti C. et al. Clinical efficacy of a vaccine-immunostimulant combination in the prevention of influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic asthma. *J. Chemother.* 1997; 9 (4): 273–278.
57. Monto A.S. Influenza: quantifying morbidity and mortality. *Am. J. Med.* 1987; 82 (6A): 20–25.
58. Poole P., Chacko E.E., Wood-Baker R., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (1): CD002733.
59. Howells C.H., Tyler L.E. Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. A pilot trial. *Lancet*. 1961; 278 (7218): 1428–1432.
60. Wongsurakiat P., Maranetra K.N., Wasi C. et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004; 125 (6): 2011–2020.
61. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1 (6077): 1645–1648.
62. Hersh C.P., DeMeo D.L., Al-Ansari E. et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest*. 2004; 126 (5): 1443–1451.
63. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A. et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (2): 381–390.

64. Kanner R.E., Connett J.E., Williams D.E., Buist A.S. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am. J. Med.* 1999; 106 (4): 410–416.
65. Makris D., Moschandreas J., Damianaki A. et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir. Med.* 2007; 101 (6): 1305–1312.
66. Tashkin D., Kanner R., Bailey W. et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2001; 357 (9268): 1571–1575.
67. Jiménez-Ruiz C.A., Masa F., Miravittles M. et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest.* 2001; 119 (5): 1365–1370.
68. Strassmann R., Bausch B., Spaar A. et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network metaanalysis of randomised trials. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 634–640.
69. van der Meer R.M., Wagena E.J., Ostelo R.W. et al. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (2): CD002999.
70. Tønnesen P., Carrozzi L., Fagerström K.O. et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (2): 390–417.
71. Au D.H., Bryson C.L., Chien J.W. et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24 (4): 457–463.
72. Christenhusz L.C., Prenger R., Pieterse M.E. et al. Cost-effectiveness of an intensive smoking cessation intervention for COPD outpatients. *Nicotine Tob. Res.* 2012; 14 (6): 657–663.
73. Borglykke A., Pisinger C., Jørgensen T., Ibsen H. The effectiveness of smoking cessation groups offered to hospitalised patients with symptoms of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin. Respir. J.* 2008; 2 (3): 158–165.
74. Godtfredsen N.S., Vestbo J., Osler M., Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax.* 2002; 57 (11): 967–972.
75. Szabo E., Mao J.T., Lam S. et al. Chemoprevention of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143 (5, Suppl.): e40S–e60S.
76. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C. et al; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): e13–e64.
77. Marciniuk D.D., Brooks D., Butcher S. et al. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease – practical issues: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can. Respir. J.* 2010; 17 (4): 159–168.
78. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W. et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 131 (5, Suppl.): 4S–42S.
79. Lacasse Y., Goldstein R., Lasserson T.J., Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (4): CD003793.
80. Lacasse Y., Wong E., Guyatt G.H. et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1996; 348 (9035): 1115–1119.
81. Nici L., ZuWallack R. An official American Thoracic Society workshop report: the integrated care of the COPD patient. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012; 9 (1): 9–18.
82. Ko F.W., Dai D.L., Ngai J. et al. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Respirology.* 2011; 16 (4): 617–624.
83. Behnke M., Taube C., Kirsten D. et al. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94 (12): 1184–1191.
84. Murphy N., Bell C., Costello R.W. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir. Med.* 2005; 99 (10): 1297–1302.
85. Ringbaek T., Brondum E., Martinez G. et al. Long-term effects of 1-year maintenance training on physical functioning and health status in patients with COPD: a randomized controlled study. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2010; 30 (1): 47–52.
86. Román M., Larráz C., Gómez A. et al. Efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *BMC Fam. Pract.* 2013; 14: 21.
87. Man W.D., Polkey M.I., Donaldson N. et al. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *Br. Med. J.* 2004; 329 (7476): 1209.
88. Seymour J.M., Moore L., Jolley C.J. et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2010; 65 (5): 423–428.
89. Boxall A.M., Barclay L., Sayers A., Caplan G.A. Managing chronic obstructive pulmonary disease in the community. A randomized controlled trial of home-based pulmonary rehabilitation for elderly housebound patients. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2005; 25 (6): 378–385.
90. Eaton T., Young P., Fergusson W. et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. *Respirology.* 2009; 14 (2): 230–238.
91. Puhan M.A., Gimeno-Santos E., Scharplatz M. et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (10): CD005305.
92. Wagner E.H. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff. Clin. Pract.* 1998; 1 (1): 2–4.
93. Case Management Society of America. What is a case manager? Case Management Society of America website. <http://www.cmsa.org/Home/CMSA/WhatisaCaseManager/tabid/224/Default.aspx>. Accessed March 18, 2014.
94. Zwerink M., Brusse-Keizer M., van der Valk P.D. et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD002990.
95. Jarab A.S., Alqudah S.G., Khmour M. et al. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 34 (1): 53–62.

96. Farrero E., Escarrabill J., Prats E. et al. Impact of a hospital-based home-care program on the management of COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2001; 119 (2): 364–369.
97. Lainscak M., Kadivec S., Kosnik M. et al. Discharge coordinator intervention prevents hospitalizations in patients with COPD: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14 (6): 450.e1–450.e6.
98. Smith B.J., Appleton S.L., Bennett P.W. et al. The effect of a respiratory home nurse intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Aust. N. Z. J. Med.* 1999; 29 (5): 718–725.
99. Soler J.J., Martínez-García M.A., Román P. et al. Effectiveness of a specific program for patients with chronic obstructive pulmonary disease and frequent exacerbations. *Arch. Bronconeumol.* 2006; 42 (10): 501–508 (in Spanish).
100. Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ. Couns.* 2004; 52 (3): 259–266.
101. McGeoch G.R., Willsman K.J., Dowson C.A. et al. Self-management plans in the primary care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2006; 11 (5): 611–618.
102. Wakabayashi R., Motegi T., Yamada K. et al. Efficient integrated education for older patients with chronic obstructive pulmonary disease using the Lung Information Needs Questionnaire. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2011; 11 (4): 422–430.
103. Wood-Baker R., McGlone S., Venn A., Walters E.H. Written action plans in chronic obstructive pulmonary disease increase appropriate treatment for acute exacerbations. *Respirology*. 2006; 11 (5): 619–626.
104. Bourbeau J., Julien M., Maltais F. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease axis of the Respiratory Network Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a diseasespecific self-management intervention. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (5): 585–591.
105. Casas A., Troosters T., Garcia-Aymerich J. et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (1): 123–130.
106. Fan V.S., Gaziano J.M., Lew R. et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 673–683.
107. Khdour M.R., Kidney J.C., Smyth B.M., McElnay J.C. Clinical pharmacy-led disease and medicine management programme for patients with COPD. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68 (4): 588–598.
108. Rea H., McAuley S., Stewart A. et al. A chronic disease management programme can reduce days in hospital for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Med. J.* 2004; 34 (11): 608–614.
109. Rice K.L., Dewan N., Bloomfield H.E. et al. Disease management program for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (7): 890–896.
110. Trappenburg J.C., Monninkhof E.M., Bourbeau J. et al. Effect of an action plan with ongoing support by a case manager on exacerbation-related outcome in patients with COPD: a multicenter randomised controlled trial. *Thorax*. 2011; 66 (11): 977–984.
111. Walters J., Cameron-Tucker H., Wills K. et al. Effects of telephone health mentoring in community-recruited chronic obstructive pulmonary disease on self-management capacity, quality of life and psychological morbidity: a randomised controlled trial. *Br. Med. J. Open*. 2013; 3 (9): e003097.
112. Bischoff E.W., Akkermans R., Bourbeau J. et al. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2012; 345: e7642.
113. Coultas D., Frederick J., Barnett B. et al. A randomized trial of two types of nurse-assisted home care for patients with COPD. *Chest*. 2005; 128 (4): 2017–2024.
114. Gadoury M.A., Schwartzman K., Rouleau M. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease axis of the Respiratory Health Network, Fonds de la recherche en Santé du Québec (FRSQ). Self-management reduces both short- and long-term hospitalisation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 853–857.
115. Hermiz O., Comino E., Marks G. et al. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br. Med. J.* 2002; 325 (7370): 938.
116. Telemedicine: opportunities and developments in member states. Report on the second global survey on eHealth. World Health Organization website. [http://www.who.int/goe/publications/goe\\_telemedicine\\_2010.pdf](http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf). Accessed March 13, 2014.
117. What is telemedicine? American Telemedicine Association website. <http://www.americantelemed.org/about-telemedicine/what-is-telemedicine>. Accessed March 13, 2014.
118. de Toledo P., Jiménez S., del Pozo F. et al. Telemedicine experience for chronic care in COPD. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 2006; 10 (3): 567–573.
119. Vitacca M., Bianchi L., Guerra A. et al. Tele-assistance in chronic respiratory failure patients: a randomised clinical trial. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 411–418.
120. Wong K.W., Wong F.K., Chan M.F. Effects of nurse-initiated telephone follow-up on self-efficacy among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Adv. Nurs.* 2005; 49 (2): 210–222.
121. McLean S., Nurmatov U., Liu J.L. et al. Telehealthcare for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (7): CD007718.
122. Antoniadis N.C., Rochford P.D., Pretto J.J. et al. Pilot study of remote telemonitoring in COPD. *Telemed. J. E. Health.* 2012; 18 (8): 634–640.
123. Chau J.P., Lee D.T., Yu D.S. et al. A feasibility study to investigate the acceptability and potential effectiveness of a telecare service for older people with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Med. Inform.* 2012; 81 (10): 674–682.
124. Dinesen B., Haesum L.K., Soerensen N. et al. Using preventive home monitoring to reduce hospital admission rates and reduce costs: a case study of telehealth among chronic obstructive pulmonary disease patients. *J. Telemed. Telecare.* 2012; 18 (4): 221–225.
125. Gellis Z.D., Kenaley B., McGinty J. et al. Outcomes of a telehealth intervention for homebound older adults with heart or chronic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Gerontologist.* 2012; 52 (4): 541–552.
126. Haesum L.K., Soerensen N., Dinesen B. et al. Cost-utility analysis of a telerehabilitation program: a case study of COPD patients. *Telemed. J. E. Health.* 2012; 18 (9): 688–692.

127. Halpin D.M., Laing-Morton T., Spedding S. et al. A randomized controlled trial of the effect of automated interactive calling combined with a health risk forecast on frequency and severity of exacerbations of COPD assessed clinically and using EXACT PRO. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (3): 324–331.
128. Henderson C., Knapp M., Fernández J.L. et al. Cost effectiveness of telehealth for patients with long term conditions (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested economic evaluation in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2013; 346: f1035.
129. Holland A. Telehealth reduces hospital admission rates in patients with COPD. *J. Physiother.* 2013; 59 (2): 129.
130. Jódar-Sánchez F., Ortega F., Parra C. et al. Implementation of a telehealth programme for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *J. Telemed. Telecare.* 2013; 19 (1): 11–17.
131. Koff P.B., Jones R.H., Cashman J.M. et al. Proactive integrated care improves quality of life in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1031–1038.
132. Lewis K.E., Annandale J.A., Warm D.L. et al. Does home telemonitoring after pulmonary rehabilitation reduce healthcare use in optimized COPD? A pilot randomized trial. *COPD.* 2010; 7 (1): 44–50.
133. Paré G., Poba-Nzaou P., Sicotte C. et al. Comparing the costs of home telemonitoring and usual care of chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Eur. Res. Telemed.* 2013; 2 (2): 35–47.
134. Pedone C., Chiurco D., Scarlata S., Incalzi R.A. Efficacy of multiparametric telemonitoring on respiratory outcomes in elderly people with COPD: a randomized controlled trial. *BMC Health Serv. Res.* 2013; 13: 82.
135. Pinnock H., Hanley J., Lewis S. et al. The impact of a telemetric chronic obstructive pulmonary disease monitoring service: randomised controlled trial with economic evaluation and nested qualitative study. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (3): 233–235.
136. Shany T., Hession M., Pryce D. et al. Home telecare study for patients with chronic lung disease in the Sydney West Area Health Service. *Stud. Health Technol. Inform.* 2010; 161: 139–148.
137. Sorknaes A.D., Madsen H., Hallas J. et al. Nurse teleconsultations with discharged COPD patients reduce early readmissions—an interventional study. *Clin. Respir. J.* 2011; 5 (1): 26–34.
138. Steventon A., Bardsley M., Billings J. et al. Effect of telehealth on use of secondary care and mortality: findings from the Whole System Demonstrator cluster randomised trial. *Br. Med. J.* 2012; 344: e3874.
139. Venter A., Burns R., Hefford M., Ehrenberg N. Results of a telehealth-enabled chronic care management service to support people with long-term conditions at home. *J. Telemed. Telecare.* 2012; 18 (3): 172–175.
140. Wootton R. Twenty years of telemedicine in chronic disease management — an evidence synthesis. *J. Telemed. Telecare.* 2012; 18 (4): 211–220.

Поступила 06.05.16  
**УДК 616.24-036.12-084(072)**  
Received May 06, 2016  
**UDC 616.24-036.12-084(072)**

# Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких

Г.П. Орлова, Е.А. Суркова, С.В. Лапин

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

## Резюме

Уровень гликопротеина *Krebs von den Lungen-6* (KL-6), альвеоломуцина и белка булавчатых клеток (*club cells*) – CC16 при экзогенных интерстициальных заболеваниях легких был исследован методом иммуноферментного анализа. Обследованы больные пневмокониозом ( $n = 13$ ), экзогенным аллергическим ( $n = 26$ ) и экзогенным токсическим ( $n = 20$ ) альвеолитом в период активности и ремиссии заболевания. Установлено, что KL-6 и альвеоломуцин являются более информативными маркерами для оценки активности экзогенных фиброзирующих альвеолитов по сравнению с CC16. Альвеоломуцин обладает более высокой специфичностью, но меньшей чувствительностью, чем KL-6, и может применяться для скринингового исследования при подозрении на экзогенные альвеолиты. Для оценки эффективности терапии экзогенных аллергических и токсических альвеолитов целесообразно мониторировать уровень KL-6 и альвеоломуцина сыворотки крови.

**Ключевые слова:** биомаркеры, экзогенный аллергический альвеолит, экзогенный токсический альвеолит, пневмокониоз, активность заболевания.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185

## Extrinsic interstitial lung disease activity markers

G.P. Orlova, E.A. Surkova, S.V. Lapin

Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

## Summary

*The aim* of this study was to investigate values of pulmonary fibrosis markers alveomucin and KL-16 and the airway damage marker CC-16 for evaluating activity and progressing of extrinsic interstitial lung diseases (ILD) in dependence on etiology. *Methods.* Levels of Krebs von den Lungen-6 glycoprotein (KL-6), alveomucin and Clara cell protein (CC16) were measured using the ELISA method. The study involved 13 patients with pneumoconiosis, 26 patients with extrinsic allergic alveolitis (EAA) and 20 patients with extrinsic toxic alveolitis (ETA) both in active and stable status. *Results.* KL-6 and alveomucin were found to be more valuable markers for assessing activity of extrinsic fibrosing alveolitis compared to CC16. Alveomucin had higher specificity but lower sensitivity compared to KL-6. *Conclusion.* Alveomucin could be used as a screening test in cases with clinical susceptibility for extrinsic alveolitis. On contrary, KL-6 and alveomucin could be used for assessing therapeutic efficacy of EAA and ETA.

**Key words:** biomarkers, extrinsic allergic alveolitis, extrinsic toxic alveolitis, pneumoconiosis, disease activity.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний, характеризующаяся различной степенью паренхиматозного неинфекционного воспаления (альвеолита и гранулематоза) и фиброза [1].

Фиброзирующие альвеолиты (ФА) представляют собой группу ИЗЛ, различных по этиологии, особенностям патогенеза с преимущественным поражением интерстициальной ткани легких и развитием прогрессирующего легочного фиброза с исходом в «сотовое» легкое. К ним относятся идиопатический ФА, экзогенные аллергический (ЭАА) и токсический (ЭТА) альвеолиты и синдромы ФА при других заболеваниях. Пневмокониозы относятся к гранулематозам – ИЗЛ, характерной особенностью которых является образование в легочной ткани гранул в ответ на экзогенные (как правило профессиональные) воздействия.

При воздействии внешних факторов неорганической и органической природы (аллергенов, токсических факторов, фиброгенной пыли) нарушается структура мембраны пневмоцитов, активация синтеза белков, которые рассматриваются как биомаркеры ИЗЛ. Сывороточные биомаркеры наряду с компьютерной томографией и показателями внеш-

него дыхания могут быть использованы при диагностике, оценке активности, тяжести течения ИЗЛ, а также как прогностический фактор [2]. Биомаркеры могут применяться также для скринингового исследования при подозрении на профессиональные ИЗЛ. Среди исследуемых биомаркеров ИЗЛ особый интерес вызывают белки, синтезируемые пневмоцитами 2-го типа как клетками, непосредственно участвующими в патогенезе этих заболеваний, в процессах повреждения и ремоделирования легочной ткани [3]. К таким белкам относятся прежде всего высокомолекулярный гликопротеин *Krebs von den Lungen-6* (KL-6) и сурфактантные белки SP-A и SP-D. Значительно реже в качестве биомаркера ИЗЛ используется гликопротеин альвеоломуцин, также синтезируемый пневмоцитами 2-го типа.

KL-6 является высокомолекулярным гликопротеином (200 kD), содержащим углеводородный компонент MUC1. Он экспрессируется на апикальной поверхности пневмоцитов 2-го типа. При ИЗЛ продукция KL-6 увеличивается, а имеющиеся деструктивные изменения мембраны альвеолоцитов, обусловленные активацией протеаз, провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли- $\alpha$  и фактора роста фибробластов, приводят к по-

вреждению легочного эпителия и усилению альвеолярно-капиллярной проницаемости. Активация пневмоцитов 2-го типа происходит в альвеолах после гибели пневмоцитов 1-го типа в результате повреждения ткани легкого. Поэтому усиление синтеза белков пневмоцитами 2-го типа свидетельствует о деструктивных изменениях легочной паренхимы и нарушении ее архитектоники. Результатом нарушения целостности легочного эпителия, эндотелия и гиперплазии альвеолоцитов 2-го типа является повышение уровня KL-6 в сыворотке крови больных ИЗЛ.

Установлено, что KL-6 является пролиферативным и хемотаксическим фактором для фибробластов, а увеличение уровня KL-6 в мелких дыхательных путях может привести к внутриальвеолярному фиброзу [4]. KL-6 также усиливает экспрессию коллагена 1-го и 3-го типов. Таким образом, KL-6 можно рассматривать как одну из ключевых молекул, вовлеченных в эпителиально-мезенхимальное взаимодействие и фиброзирование при ИЗЛ и чувствительным маркером, характеризующим активность фиброзирующих процессов в легких [5].

Альвеоломуцин, или муциновый антиген 3EG5, также продуцируется в бронхах альвеолоцитами 2-го типа и в норме секретуруется в бронхоальвеолярный секрет. Уровень муцинов в сыворотке крови отражает степень пролиферации альвеолоцитов 2-го типа при фиброзирующих процессах в легких. Однако определение уровня альвеоломуцина используется для диагностики ИЗЛ, оценки активности и степени тяжести воспалительного процесса крайне редко. Повышение концентрации альвеоломуцина в сыворотке крови отмечено у пациентов с ИЗЛ и внебольничными пневмониями, причем степень повышения коррелировала со степенью тяжести заболевания [6]. Вместе с тем исследований об использовании KL-6 и альвеоломуцина как маркеров активности профессиональных ИЗЛ крайне мало.

Булавчатые клетки (*club cells* – CC16) бронхиол играют важную роль в поддержании гомеостаза легких. Они обладают иммуномодулирующими свойствами, участвуют в репарационных процессах бронхиол, в т. ч. – в регенерации альвеолоцитов 2-го типа в ответ на возникшее повреждение легочной ткани. Белок булавчатых клеток (CC16), обладающий противовоспалительными свойствами, секретуруется в дистальных отделах респираторного тракта. Увеличение содержания CC16 в сыворотке крови связывают с нарушением альвеолярно-капиллярной проницаемости, процессами фиброзирования. CC16 рассматривается как периферический маркер степени бронхиальной дисфункции и деструктивных

изменений эпителия респираторного тракта при ИЗЛ. В ряде исследований показано, что уровень CC16 в крови коррелирует со степенью повреждения легких при ИЗЛ [7, 8].

Целью работы явилось определение возможности использования маркеров фиброза (альвеоломуцина, KL-6) и повреждения эпителия дыхательных путей (CC-16) для оценки активности экзогенных ИЗЛ и степени прогрессирования в зависимости от этиологического фактора.

## Материалы и методы

Обследованы больные пневмокониозом (ПК) ( $n = 13$ ), ЭАА ( $n = 26$ ) и ЭТА ( $n = 20$ ). Средний возраст больных составил  $54,8 \pm 0,7$ ;  $59,4 \pm 2,5$  и  $57,1 \pm 2,1$  года соответственно. У всех больных установлен контакт с вредными факторами. При ПК основным экспозиционным фактором была фиброгенная пыль, у  $1/3$  больных – сварочный аэрозоль (рис. 1). У 40 % больных ЭТА развился после применения амиодарона и других лекарственных препаратов, реже – в результате контакта с красителями, металлами и раздражающими веществами. Больные ЭАА контактировали с неорганическими веществами (красками, клеем, бытовыми химическими веществами), антибактериальными препаратами, органическими веществами (белки животных, птиц).

Уровень KL-6, CC16 и альвеоломуцина в сыворотке крови обследуемых определялся в период ремиссии и активности заболевания методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы *BioVendor* (Чехия) для KL-6 и CC16, а для определения уровня альвеоломуцина – фирмы «Хема» (Россия). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения *GraphPad Prism 6.0*. Данные в статье представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ).

Активность альвеолита оценивалась на основании клинических данных (нарастание одышки, повышение скорости оседания эритроцитов, нарастание рестриктивных нарушений внешнего дыхания по данным бодиплетизмографии, снижение диффузионной способности легких), изменений на компьютерной томограмме в виде матового стекла, очаговых затенений, «сотового» легкого. В период ремиссии у пациентов наблюдалась стабилизация клинико-рентгенологических и функциональных показателей, реже – частичное обратное развитие заболевания (0,33 – при ЭАА и 0,08 – при ЭТА). Прогрессирование / ремиссия альвеолитов развива-

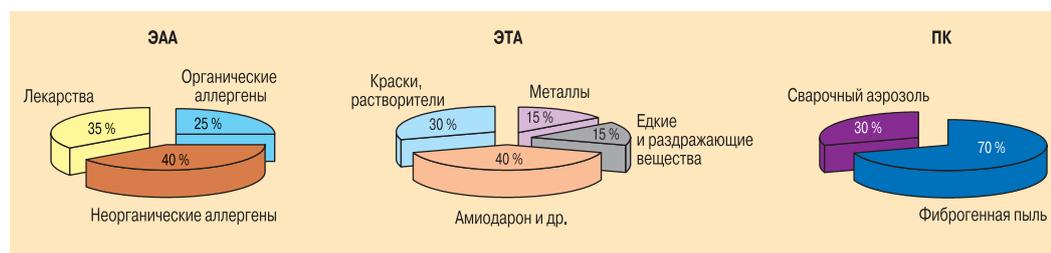


Рис. 1. Частота экспозиционных факторов у больных профессиональными ИЗЛ  
Figure 1. Frequency of exposure of patients with occupational interstitial lung diseases to risk factors

лись в 15 / 12 случаях ЭТА и 14 / 6 случаев ЭАА соответственно. У 10 пациентов отмечен ПК II стадии, у 3 – I стадии.

При оценке возможности использования маркера для уточнения степени активности заболевания необходимо определить его чувствительность и специфичность. Чувствительность любого маркера характеризуется достоверным повышением его уровня в сыворотке крови при наличии заболевания, а специфичность – нормальным уровнем маркера в крови при отсутствии заболевания. При ROC-анализе (построение ROC-кривой – *receiver operating-characteristic curve*) индивидуальных уровней маркеров определяется их чувствительность и специфичность. Информативность маркера определяется значением AUC (*area under ROC curve* – численный показатель площади под ROC-кривой): чем выше это значение, тем с большей достоверностью маркер может быть использован для оценки активности альвеолита.

### Результаты и обсуждение

Уровень KL-6 в сыворотке больных ЭТА в период обострения заболевания составлял в среднем  $2\,594,2 \pm 677,1$  ед. / мл и достоверно ( $p < 0,005$ ) превышал аналогичные значения в период ремиссии (см. таблицу). У пациентов с ЭАА период ремиссии характеризовался сопоставимыми с больными ЭТА показателями уровня KL-6 и также достоверно ( $p < 0,01$ ) повышался при обострении, но в меньшей степени, чем при обострении ЭТА (рис. 2).

Содержание альвеоломуцина в крови пациентов с ЭТА и ЭАА (см. таблицу) при обострении также увеличивалось, что достоверно ( $p < 0,001$ ) отличалось от аналогичных значений в период ремиссии (рис. 3). Интересно отметить, что при ремиссии заболевания уровень альвеоломуцина у пациентов с ЭТА снижался в меньшей степени ( $p < 0,02$ ), чем у пациентов с ЭАА.

О нарастании деструктивных процессов в эпителии респираторного тракта при обострении как ЭТА, так и ЭАА свидетельствует достоверное повышение концентрации CC16 у всех (ЭАА + ЭТА) обследуемых ( $p < 0,001$ ; см. таблицу). Однако при анализе отдельных нозологических форм достоверное отличие этого показателя в период обострения и ремиссии отмечалось только у пациентов с ЭТА ( $p < 0,005$ ). При ЭАА несмотря на значительные различия средних значений этого показателя в зависимости от активности заболевания, в связи с малым числом пациентов с ремиссией ЭАА, достоверности отличий не получено ( $p < 0,1$ ). Содержание CC16 в сыворотке крови при ЭТА и ЭАА достоверно не отличалось ни при обострении, ни в период ремиссии (рис. 4). Однако повышение уровня CC16 в сыворотке крови

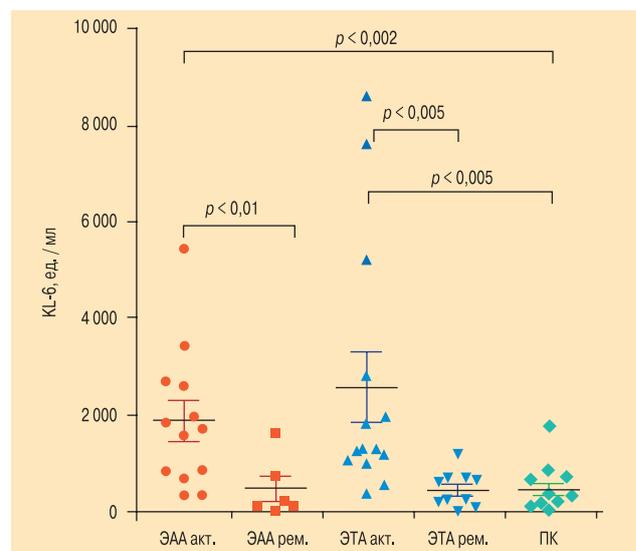


Рис. 2. Уровень KL-6 в крови у больных ЭАА, ЭТА и ПК в зависимости от активности процесса  
Примечание: здесь и в табл. 3, 4: акт. – активный период; рем. – ремиссия.  
Figure 2. KL-6 serum level in patients with extrinsic allergic alveolitis, extrinsic toxic alveolitis and pneumoconiosis with different activity of the disease

Таблица  
Уровни альвеоломуцина, KL-6 и CC16 у пациентов с экзогенными ИЗЛ  
Table  
Levels of alveomucin, KL-6 and CC16 in patients with extrinsic ILDs

Диагноз	Маркер	Альвеоломуцин, ед. / мл	KL-6, ед. / мл	CC16, нг / мл
ЭАА	Обострение	$82,17 \pm 10,19$	$1900,1 \pm 381,1$	$22,11 \pm 5,65$
	Ремиссия	$19,22 \pm 5,40$	$498,5 \pm 230,5$	$9,4 \pm 3,3$
		$p < 0,001$	$p < 0,01$	
ЭТА	Обострение	$90,40 \pm 8,86$	$2594,2 \pm 677,1$	$21,58 \pm 4,20$
	Ремиссия	$39,03 \pm 5,01$	$460,5 \pm 95,7$	$10,66 \pm 2,68$
		$p < 0,001$	$p < 0,005$	$p < 0,005$
		$p_3 < 0,020$		
ПК		$40,89 \pm 3,49$	$429,6 \pm 145,1$	$7,541 \pm 0,870$
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,005$	$p_1 < 0,005$
		$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,002$	$p_2 < 0,020$
		$p_3 < 0,020$		

Примечание: p – достоверность в зависимости от активности процесса; p<sub>1</sub> – достоверность по сравнению с обострением ЭТА; p<sub>2</sub> – достоверность по сравнению с обострением ЭАА; p<sub>3</sub> – достоверность по сравнению с ремиссией ЭАА.

Notes. p, statistical significant difference between patients with different activity of the disease; p<sub>1</sub>, statistical significant difference compared to patients with acute exacerbation of ETA; p<sub>2</sub>, statistical significant difference compared to patients with acute exacerbation of EAA; p<sub>3</sub>, statistical significant difference compared to stable patients with EAA.

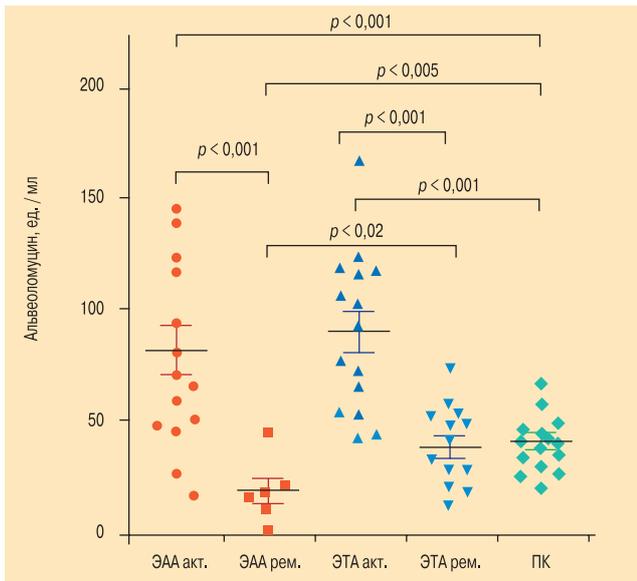


Рис. 3. Уровень альвеоломуцина в крови у больных ЭАА, ЭТА и ПК в зависимости от активности процесса  
 Figure 3. Alveomucin serum concentration in patients with extrinsic allergic alveolitis, extrinsic toxic alveolitis and pneumoconiosis with different activity of the disease

в период ремиссии чаще выявлялось при ЭАА (0,17), чем при ЭТА (0,08). Выявление у пациентов с ЭТА (в отличие от ЭАА) в период ремиссии относительно более высокого уровня альвеоломуцина в крови в сочетании с нормальными уровнями СС16 может указывать на нестабильность ремиссии при ЭТА. Это может быть обусловлено сохранением минимальной активности патологического процесса при ЭТА на фоне гибели булавчатых клеток и / или изменения транскрипционной активности гена, кодирующего синтез СС16 в оставшихся булавчатых клетках [8].

У пациентов с ПК уровни альвеоломуцина, KL-6 и СС16 были достоверно ниже, чем при обострении экзогенных альвеолитов (см. таблицу). Уровни KL-6 и СС16 при ПК достоверно не отличались от их со-

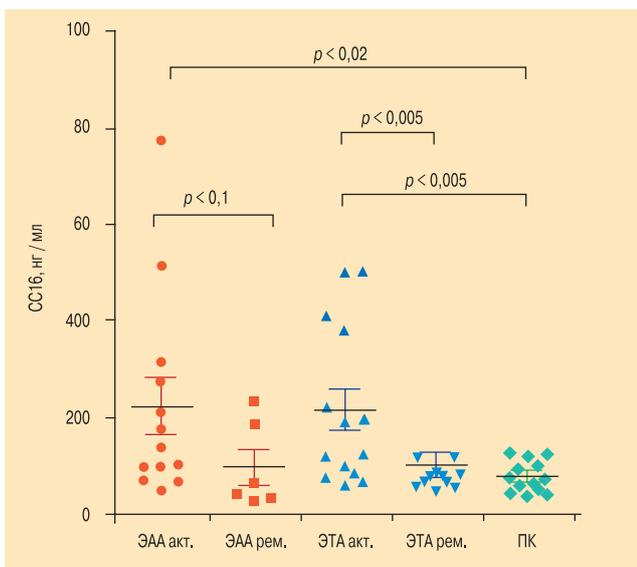


Рис. 4. Уровень СС16 в крови у больных ЭАА, ЭТА и ПК в зависимости от активности процесса  
 Figure 4. CC16 serum concentration in patients with extrinsic allergic alveolitis, extrinsic toxic alveolitis and pneumoconiosis with different activity of the disease

держания в крови в период ремиссии альвеолитов (см. рис. 2, 4). Уровень альвеоломуцина у пациентов с ПК соответствовал его уровню при ремиссии ЭТА (см. рис. 3) и был достоверно выше, чем при ремиссии ЭАА ( $p < 0,005$ ).

При сравнительной оценке чувствительности и специфичности KL-6 и альвеоломуцина как маркеров активности экзогенных альвеолитов (контрольный тест – клиничко-рентгенологическая динамика) установлено, что при ЭАА чувствительность и специфичность KL-6 составляла 85 и 67 %, а альвеоломуцина – 54 и 100 % соответственно. При ЭТА чувствительность и специфичность KL-6 составляла 93 и 50 %, а альвеоломуцина – 67 и 92 %. При подозрении на наличие экзогенных альвеолитов для скринингового исследования предпочтительно применение альвеоломуцина, т. к. он обладает более высокой специфичностью по сравнению с KL-6. KL-6, наоборот, целесообразнее использовать при мониторинге заболевания для своевременного выявления обострения.

Результаты ROC-анализа каждого из исследованных маркеров при оценке активности и прогрессирования экзогенных альвеолитов (ЭТА + ЭАА) представлены на рис. 5. Значения AUC у альвеоломуцина и KL-6 были практически одинаковы (0,92 и 0,90 соответственно) и превышали этот показатель у СС16 (0,78). Оценка чувствительности и специфичности исследуемых маркеров с помощью ROC-анализа подтверждает информативность KL-6, альвеоломуцина и СС16, как маркеров активности альвеолитов. Так, специфичность KL-6, альвеоломуцина и СС16 для определения активности альвеолита приблизительно одинаковы: у KL-6 специфичность – 94 %; чувствительность – 66,7 %, у альвеоломуцина специфичность – 94,4 %; чувствительность – 75 %; у СС16 специфичность – 94 %; чувствительность – 29,6 %. Чувствительность СС16 крайне низка, что указывает на незначительную информативность этого показателя как маркера активности альвеолита при мониторинге заболевания.

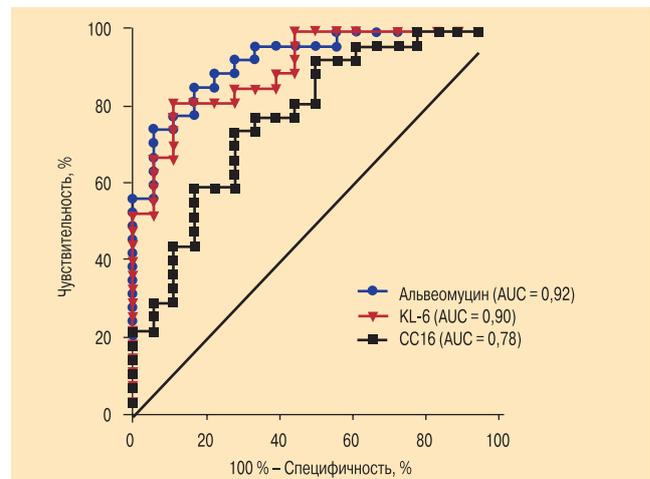


Рис. 5. Анализ ROC-кривых концентрации KL-6, альвеоломуцина и СС16 в крови больных экзогенными альвеолитами  
 Figure 5. ROC-curves for serum concentrations of KL-6, alveomucin and CC16 in patients with extrinsic alveolitis

Полученные результаты позволяют заключить, что альвеоломуцин и KL-6 более информативны как маркеры прогрессирования экзогенных альвеолитов по сравнению с СС16. Выраженное превышение значения AUC при ROC-анализе (рис. 6) для альвеоломуцина у больных ПК и в ремиссию ЭТА по сравнению с ремиссией ЭАА подтверждает информативность этого показателя как маркера фиброза и, возможно, нестойкой ремиссии ЭТА, предполагающей более тщательное динамическое наблюдение за этими больными.

Существует немало работ, в которых подтверждается возможность использования KL-6 как маркера активности и предиктора клинического исхода для ряда ИЗЛ. Так, доказано повышение концентрации KL-6 в сыворотке крови при идиопатических интерстициальных пневмониях, лекарственно-обусловленных ИЗЛ, саркоидозе органов дыхания и ИЗЛ, обусловленных болезнями соединительной ткани [9]. Высокая чувствительность и специфичность KL-6 как диагностического маркера отмечена при идиопатическом легочном фиброзе — его уровень повышался на 70–100 %. Высокий уровень KL-6 в сыворотке крови больных неспецифической интерстициальной пневмонией и идиопатическим легочным фиброзом коррелирует с тяжестью заболевания [10, 11]. Значительное повышение концентрации KL-6 отмечено и при ЭАА, в частности у пациентов с «легким фермера» по сравнению со здоровыми работниками и подвержено сезонным колебаниям [12, 13]. KL-6 использовался как диагностический маркер и при лекарственно-индуцируемых ИЗЛ, прежде всего для оценки активности и прогноза заболевания [14, 15]. В данном исследовании показана высокая чувствительность и специфичность KL-6 как маркера активности экзогенных альвеолитов (ЭТА и ЭАА). Уровень KL-6 в сыворотке отражает активность фибротических процессов в легких, сопровождающихся регенерацией эпителиальных клеток при ИЗЛ. Возрастание уровня KL-6  $\geq 500$  ед. / мл указывает на выраженную активность и прогрессирование ФА, значительно ухудшающих прогноз при идиопатическом легочном фиброзе [16]. Однако использование KL-6 как маркера

активности ИЗЛ не нашло широкого применения в клинической практике.

Практически отсутствуют работы, в которых приводились бы результаты исследования альвеоломуцина при экзогенных альвеолитах. Установлено достоверное возрастание уровня альвеоломуцина в сыворотке крови пациентов как с ЭТА, так и с ЭАА в период обострения заболеваний. По данным ROC-анализа, значения AUC альвеоломуцина и KL-6 сопоставимы, что дает возможность использования альвеоломуцина как маркера активности экзогенных альвеолитов.

Регенерация альвеолярного эпителия после токсического или аллергического воздействия является необходимым условием для нормализации функции дыхательной системы. Известно, что булавчатые клетки способны к самовосстановлению, а также к дифференцировке в клетки реснитчатого эпителия в бронхиолах [7]. Поэтому исследование содержания СС16 позволяет судить об активности репаративного процесса при ЭТА и ЭАА, а также о возможности использования СС16 как маркера активности этих заболеваний. Установлено достоверное увеличение содержания СС16 в крови больных как ЭАА, так и ЭТА в период активности воспалительного процесса по сравнению с ремиссией. При этом не выявлено различий в уровне СС16 между исследуемыми заболеваниями ни в период активности, ни при ремиссии. По результатам ROC-анализа показано, что значение AUC для СС16 ниже, чем для альвеоломуцина и KL-6, что дает основание считать альвеоломуцин и KL-6 более информативными маркерами активности экзогенных альвеолитов по сравнению с СС16. Однако следует учитывать, что различные токсические и аллергические воздействия могут по-разному влиять на эпителий респираторного тракта, вызывая повреждения, в т. ч. самих булавчатых клеток. Поэтому важно исследовать уровень СС16 в крови в зависимости от токсического фактора. О разнонаправленности изменений СС16 в сыворотке крови при воздействии различных токсических веществ свидетельствуют и данные литературы. При развитии патологических изменений в легочной ткани при асбестозе затрагивается эпителий дистальных отделов респираторного тракта и активируется синтез СС16. При этом у курящих больных асбестозом синтез СС16 был достоверно выше по сравнению со здоровыми курильщиками, но ниже, чем у некурящих больных, что дало возможность предложить СС16 в качестве биомаркера при профзаболеваниях как у курящих, так и некурящих [17, 18]. Установлена обратная зависимость между концентрациями СС16 и ионов алюминия в сыворотке крови у рабочих алюминиевой промышленности [19]. Хроническое воздействие аллергенов вызывает метаплазию булавчатых клеток, что приводит к снижению их защитных свойств и уровня СС16 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, при этом противовоспалительная терапия способствует восстановлению нормального фенотипа булавчатых клеток и их функций [20].

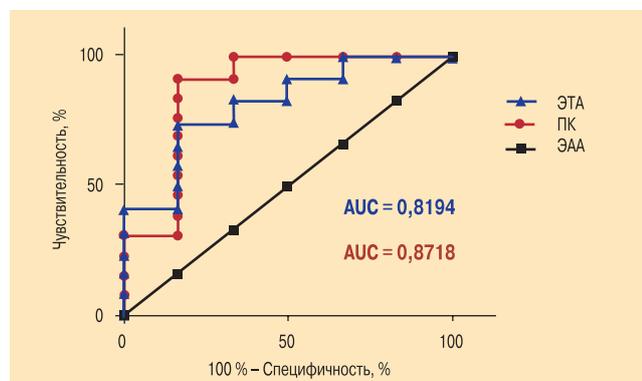


Рис. 6. Анализ ROC-кривых концентрации альвеоломуцина в крови больных ПК и при ремиссии ЭТА и ЭАА  
Figure 6. ROC-curves for alveomucin serum concentration in patients with pneumoconiosis, stable extrinsic allergic alveolitis and stable extrinsic toxic alveolitis

## Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- KL-6 и альвеоломуцин являются более информативными маркерами для оценки активности и прогрессирования экзогенных ФА по сравнению с СС16;
- альвеоломуцин обладает более высокой специфичностью, но меньшей чувствительностью, чем KL-6 и может применяться для скринингового исследования при подозрении на экзогенные альвеолиты;
- для оценки эффективности терапии ЭАА и ЭТА целесообразно мониторировать уровень KL-6 и альвеоломуцина сыворотки крови.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

## Литература / References

1. Илькович М.М. Терминология и классификация. В кн.: М.М. Илькович, ред. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 10–13. / Il'kovich M.M. Terminology and characterization. In: M.M. Il'kovich, ed. Disseminated lung diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 10–13 (in Russian).
2. Kinnula V.L., Ishikawa N., Bergmann U. et al. Proteomic approaches for studying human parenchymal lung diseases. *Exp. Rev. Proteomics*. 2009; 1 (6): 619–629.
3. Nukiwa T. The role of biomarkers in management of interstitial lung disease: implication of biomarkers derived from type II pneumocytes. In: Du Bois R.M., Richeldi L., eds. Interstitial Lung Disease. *Eur. Respir. Mon.* UK.: ERS Journals Ltd; 2009, 46: 47–66.
4. Hesselstrand R., Wildt M., Bozovic G. et al. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir. Med.* 2013; 107 (7): 1079–1086.
5. Xu L., Yan D.R., Zhu S.L. et al. KL-6 regulated the expression of HGF, collagen and myofibroblast differentiation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (22): 3073–3077.
6. Fazlyeva R.M., Mavziutova G.A., Kuzovkina O.Z. Clinical and diagnostic value of the determination of alveomucin in patients with community-acquired pneumonia. *Klin. Lab. Diagn.* 2010; 3: 51–53.
7. Zheng D., Limmon G.V., Yin L. et al. A cellular pathway involved in Clara cell to alveolar type II cell differentiation after severe lung injury. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e71028.
8. Kropski J., Fremont R., Calfee C., Ware L. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. *Chest*. 2009; 135 (6): 1440–1447.
9. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A., Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir. Invest.* 2012; 50 (1): 3–13.
10. Ichiyasu H., Ichikado K., Yamashita A. et al. Pneumocyte biomarkers KL-6 and surfactant protein D reflect the distinct findings of high-resolution computed tomography in non-specific interstitial pneumonia. *Respiration*. 2012; 83: 190–197.
11. Ley B., Brown K., Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307: L681–L691.
12. Takahashi T., Munakata M., Ohtsuka Y. et al. Serum KL-6 concentrations in dairy farmers. *Chest*. 2000; 118: 445–450.
13. Ohnishi H., Miyamoto S., Kawase S. et al. Seasonal variation of serum KL-6 concentrations is greater in patients with hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm. Med.* 2014; 7 (14): 129. DOI: 10.1186/1471-2466-14-129.
14. Kawase S., Hattori N., Ishikawa N. et al. Change in serum KL-6 level from baseline is useful for predicting life-threatening EGFR-TKIs induced inter Bronchiolar Clara cells play a critical role in lung homeostasis interstitial lung disease. *Respir. Res.* 2011; 12: 97. <http://respiratory-research.com/content/12/1/97>
15. Ohnishi H., Yokoyama A., Yasuhara Y. et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax*. 2003; 58: 872–875.
16. Doishita S., Inokuma S., Asashima H. et al. Serum KL-6 level as an indicator of active or inactive interstitial pneumonitis associated with connective tissue diseases. *Intern. Med.* 2011; 50 (23): 2889–2892.
17. Petrek M., Hermans C., Kolek V. et al. Clara cell protein (CC16) in serum and bronchoalveolar lavage fluid of subjects exposed to asbestos. *Biomarkers*. 2002; 7 (1): 58–67.
18. Wang S.X., Liu P., Wei M.T. et al. Roles of serum Clara cell protein 16 and surfactant protein-D in the early diagnosis and progression of silicosis. *J. Occup. Environ. Med.* 2007; 49 (8): 834–839.
19. Hałatek T., Trzcinka-Ochocka M., Matczak W., Gruchała J. Serum Clara cell protein as an indicator of pulmonary impairment in occupational exposure at aluminum foundry. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2006; 19 (4): 211–223.
20. Quintar A.A., Leimgruber C., García L. et al. Restoration of the normal Clara cell phenotype after chronic allergic inflammation. *Int. J. Exp. Pathol.* 2013; 94 (6): 399–411.

Поступила 05.02.16

УДК 616.24-092

Received February 05, 2016

UDC 616.24-092

### Информация об авторах

Орлова Галина Павловна – д. м. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 499-68-02; e-mail: galorlova@mail.ru

Суркова Елена Аркадьевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-71-94; e-mail: easurkova@mail.ru

Лапин Сергей Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-71-94; e-mail: svlapin@mail.ru

### Author information

Orlova Galina Pavlovna, MD, Chief Scientist, Research Institute of interstitial and orphan lung diseases, Research Clinical Center, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-68-02; e-mail: galorlova@mail.ru

Surkova Elena Arkad'evna, PhD in Biology, Senior Researcher at Laboratory of Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research Center of Molecular Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-71-94; e-mail: easurkova@mail.ru

Lapin Sergey Vladimirovich, PhD, Head of Laboratory of Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research Center of Molecular Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-71-94; e-mail: svlapin@mail.ru

# Роль комплексного исследования функции внешнего дыхания в выявлении вентиляционно-газообменных нарушений у больных после перенесенной внебольничной полисегментарной пневмонии

О.И. Савушкина<sup>1</sup>, А.В. Черняк<sup>2</sup>, Н.Ю. Коповая<sup>1</sup>

1 – ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» Минобороны России: 105229, Москва, Госпитальная пл., 3;

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

## Резюме

*Целью* исследования явился анализ показателей комплексного исследования функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрия, бодиплетизмография и диффузионная способность легких – ДСЛ) у больных после перенесенной полисегментарной внебольничной пневмонии (ВП). *Материалы и методы.* Все анализируемые показатели ФВД получены с соблюдением стандартов исследования Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (2005). ДСЛ (трансфер-фактор) оценивалась по оксиду углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания. Полученный показатель корректировался по уровню гемоглобина. *Результаты.* Показано, что полное клиническое и рентгенологическое разрешение ВП не всегда сопровождается нормализацией функции легких. *Заключение.* Нормализация показателей вентиляции и легочного газообмена является важным критерием полноты выздоровления, сроков восстановления трудоспособности и определяет показания для последующей диспансеризации больных.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, вентиляционные нарушения, диффузионная способность легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-186-189

# A role of pulmonary function testing for detecting ventilation and gas exchange disorders in multilobar community-acquired pneumonia convalescents

O.I. Savushkina<sup>1</sup>, A.V. Chernyak<sup>2</sup>, N. Yu. Kopovaya<sup>1</sup>

1 – Acad. N.N. Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia: 3, Gospital'naya sq., Moscow, 105229, Russia;

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

## Summary

*The aim* of this study was to analyze lung function in multilobar community-acquired pneumonia (CAP) convalescents. *Methods.* Spirometry, body plethysmography, and lung diffusing capacity were measured according to the joint European Respiratory Society and American Thoracic Society standards (2005). The carbon monoxide lung diffusing capacity was evaluated using a single breath-hold technique and was adjusted for hemoglobin. *Results.* The complete clinical and radiological resolution of CAP did not accompanied by recovery of lung function in all cases. Obstructive ventilation disorders were diagnosed in 18.2% of patients, restrictive ventilation disorders were diagnosed in 12.1% of patients, and gas exchange abnormalities were diagnosed in 51.5% of the patients. *Conclusion.* Lung function and gas exchange testing is an important marker of the patient's convalescence after CAP and duration of the recovery; it also could predict the need in subsequent follow-up.

**Key words:** community-acquired pneumonia, ventilation disorders, lung diffusing capacity.

Проблема внебольничной пневмонии (ВП) остается актуальной в мировом масштабе. По данным статистики, заболеваемость ВП составляет 10–12 случаев на 1 000 (10–12 %) населения. В России общее число больных ВП ежегодно превышает 1,5 млн человек, при этом наиболее высокий уровень смертности традиционно регистрируется среди мужчин трудоспособного возраста [1].

Болезни органов дыхания (БОД) занимают лидирующие позиции в структуре патологии внутренних органов среди молодых лиц из организованных коллективов. В 2012 г. 54 % всех заболеваний военнослужащих по призыву пришлось на острые БОД: острые респираторные заболевания, тонзиллит, бронхит и пневмонии. ВП среди них диагностирована в 13 % случаев (49 на 1 000 (49 %) военнослужащих), что значительно превосходит тот же показатель в общей

популяции [2]. В структуре первичной заболеваемости среди военнослужащих по призыву БОД, в т. ч. ВП, в 2013 г. составили 62 % [3]. В ряде случаев не удалось избежать тяжелого течения ВП [4, 5].

Пневмония – инфекция дистальных отделов респираторного тракта, характеризующаяся вовлечением в патологический процесс альвеол, бронхов мелкого калибра и бронхиол. ВП – острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях и сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадкой, кашлем, выделением мокроты, болью в грудной клетке, одышкой) и рентгенологическими признаками свежих очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы. У большинства больных ВП через 3–5 дней эффективной антибактериальной терапии клинические

проявления заболевания регрессируют. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В случаях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о затяжной ВП [1]. При этом полное клиническое и рентгенологическое разрешение ВП не всегда сопровождается нормализацией функции легких, для исследования которой чаще всего прибегают к спирометрии. При проведении спирометрии с регистрацией кривой поток / объем форсированного выдоха прежде всего выявляются obstructивные нарушения вентиляционной функции, что немаловажно для больных, перенесших острую инфекцию нижних отделов дыхательных путей. Однако нормальные показатели спирометрии не всегда позволяют судить о полном восстановлении функции внешнего дыхания (ФВД), включающей не только вентиляцию, но и газообмен. Изучение легочного газообмена (измерение диффузионной способности легких – ДСЛ) является важным этапом в выявлении нарушения респираторной функции, т. к. позволяет оценить тяжесть патологических изменений легочной ткани. Кроме того, исследование ДСЛ имеет прогностическое значение в отношении течения заболевания и играет важную роль в оценке эффективности лечения. При некоторых заболеваниях легочной паренхимы изменение ДСЛ может быть единственным функциональным нарушением, выявленным у больного. Так, у больных с интерстициальными заболеваниями легких снижение диффузии может определяться в > 70 % случаев, тогда как снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) – в 50 %, а снижение общей емкости легких (ОЕЛ) – в < 20 % случаев [6]. Следовательно, изучение ДСЛ, зависящей от структурных и функциональных свойств легочной ткани, имеет большое диагностическое значение при паренхиматозных заболеваниях легких, в т. ч. при пневмониях. Однако публикаций, посвященных изучению ФВД после перенесенной пневмонии, недостаточно.

Целью данной работы явилось выявление вентиляционно-газообменных нарушений у лиц молодого возраста из организованных коллективов после перенесенной полисегментарной ВП для разработки индивидуальных программ реабилитации на госпитальном и постгоспитальном этапах.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты (мужчины) в возрасте от 18 до 40 лет ( $n = 33$ ; средний возраст –  $23,78 \pm 5,58$  года) после перенесенной полисегментарной ВП. У 4 (12,1 %) пациентов исходом была адгезия костальной плевры, еще у 4 (12,1 %) – пневмофиброз, у 3 (9,0 %) – как реакция плевры, так и пневмофиброз.

В работе использованы современные методы исследования ФВД – спирометрия, бодиплетизмогра-

фия, диффузионный тест, которые проводились на установке *Master Screen Body* и *Master Screen Diffusion* (*CareFusion* (*Jaeger*), Германия) с соблюдением стандартов исследования *American Thoracic Society* (ATS) и *European Respiratory Society* (ERS) (2005) [7–9]. ДСЛ оценивалась по оксиду углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина. Проанализированы следующие показатели:

- спирометрические: форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>); отношение ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ после регистрации ЖЕЛ; ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ; средняя объемная скорость на среднем участке кривой поток / объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС<sub>25–75 %</sub>);
- статические легочные объемы и емкости: ОЕЛ, ЖЕЛ и составляющие ее объемы емкости вдоха (Е<sub>вд.</sub>) и резервный объем выдоха (РО<sub>вд.</sub>); остаточный объем легких (ООЛ); отношение ООЛ / ОЕЛ; внутригрудной объем газа (ВГО);
- показатель диффузии СО (трансфер-фактор – DL<sub>CO</sub>) и отношение DL<sub>CO</sub> к объему альвеолярной вентиляции (V<sub>A</sub>).

Оценка величин вентиляционных показателей и степень выраженности их изменений проводилась с учетом требований ERS и ATS (2005) [7], а также Руководств под редакцией Л.Л.Шука, Н.Н.Канаева [10] и М.М.Ильковича, А.Н.Кокосова [11].

Степень тяжести снижения ДСЛ определялась согласно градации (табл. 1).

Для молодых людей в возрасте 25 лет НГН составляет 80 %<sub>долж.</sub>, тогда как для людей более старшего возраста НГН может оказаться < 80 %<sub>долж.</sub>. Следовательно, необходимо оценивать попадание фактических значений (мл / мин / мм рт. ст. или моль / мин / кПа) в диапазон значений нижней и верхней границ нормы, величину которых современные программы позволяют выводить на монитор.

Статистическая обработка результатов проведена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 6.0*. После проверки нормальности распределения показателей по критерию Стьюдента были рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена с целью оценки взаимосвязи пневмофиброза и реакции плевры с анализируемыми показателями ФВД. Величина уровня статистической значимости принята равной 0,05.

**Таблица 1**  
**Степени тяжести снижения ДСЛ [7]**  
**Table 1**  
**Severity of decrease in lung diffusing capacity for carbon monoxide [7]**

Степень тяжести снижения DL <sub>CO</sub>	DL <sub>CO</sub> , % <sub>долж.</sub>
Легкая	> 60 % и < НГН
Умеренная	40–60
Тяжелая	< 40

Примечание: НГН – нижняя граница нормы (мл / мин / мм рт. ст. или моль / мин / кПа).

## Результаты и обсуждение

У 23 (69,7 %) пациентов показатели спирометрии соответствовали возрастной норме. Снижение ЖЕЛ зарегистрировано у 4 (12,1 %) больных: у 3 – за счет снижения  $E_{вд.}$ , у 1 – за счет снижения как  $E_{вд.}$ , так и  $PO_{вд.}$ . Нарушения вентиляции по обструктивному типу выявлены у 6 (18,2 %) пациентов, у всех – легкая степень обструкции.

По данным бодиплетизмографии показано снижение ОЕЛ у 4 (12,1 %) пациентов, что позволило выявить нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу. С учетом того, что у данных пациентов показатель  $O_{ФВ_1}$  превышал 70 %<sub>долж.</sub>, согласно рекомендациям ERS и ATS (2005) [7] диагностировано нарушение легкой степени. Уменьшение ОЕЛ у 1 больного сопровождалось понижением ЖЕЛ, еще у 1 – понижением ЖЕЛ и ООЛ, тогда как в 2 случаях ОЕЛ была понижена только за счет уменьшения ООЛ. Кроме того, снижение ООЛ, не сопровождавшееся снижением ОЕЛ и других составляющих ее объемов, выявлено еще у 8 (24,2 %) пациентов. Как известно, снижение ООЛ иногда является единственным физиологическим отклонением вентиляционно-газообменной функции при некоторых состояниях, в т. ч. у пациентов с инфекционными заболеваниями [12], и может служить маркером увеличения эластической тяги легочной ткани, т. е. снижения ее статической растяжимости [10].

Увеличение ООЛ обнаружено у 3 (9 %) пациентов, которое только в 1 случае сопровождалось снижением индекса Тиффно и повышением показателя ООЛ / ОЕЛ, что позволило диагностировать наличие «воздушных ловушек». Как известно, нормальные данные спирометрии и повышение ООЛ [13], а также сочетание повышенного ООЛ с нормальным бронхиальным сопротивлением на выдохе [14] указывают на изолированную обструкцию мелких (< 2 мм в диаметре) бронхов, т. е. на изолированную дистальную обструкцию, которая и была диагностирована у 2 (6 %) пациентов.

У 17 (51,5 %) пациентов отмечалось снижение показателя  $DL_{CO}$  легкой степени, тогда как значение  $DL_{CO} / V_A$  во всех случаях оставалось в норме. У 11 (64,7 %) пациентов с пониженным показателем  $DL_{CO}$  не выявлено нарушений вентиляционной функции легких; у 4 (23,5 %) установлен рестриктивный тип нарушения легочной вентиляции, у 2 (11,8 %) – обструктивный тип нарушения легочной вентиляции.

Таким образом, при комплексном исследовании ФВД после перенесенной полисегментарной ВП у 18,2 % пациентов выявлено обструктивное нарушение легочной вентиляции; у 12,1 % – рестриктив-

ное нарушение легочной вентиляции; у 51,5 % – нарушение газообменной функции легких.

У 2 (8,6 %) из 23 (69,7 %) пациентов с нормальными показателями спирометрии при выполнении бодиплетизмографии и диффузионного теста выявлена изолированная дистальная обструкция (увеличение ООЛ); у 11 (47,8 %) – нарушение ДСЛ (снижение показателя  $DL_{CO}$ ); у 8 (34,7 %) – снижение ООЛ, которое у 2 больных обусловило снижение ОЕЛ, что, в свою очередь, несмотря на нормальные данные спирометрии, дало возможность диагностировать рестриктивное нарушение легочной вентиляции. Следовательно, с целью выявления вентиляционно-газообменных нарушений после перенесенной полисегментарной ВП спирометрию следует дополнять бодиплетизмографией и исследованием ДСЛ.

Результаты описательной статистики перечисленных показателей комплексного исследования ФВД представлены в табл. 2 в формате среднее значение  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ).

Расчет коэффициентов ранговой корреляции Спирмена у пациентов с остаточным пневмофиброзом выявил слабую обратную корреляционную связь с большинством показателей вентиляции и газообмена, за исключением ООЛ ( $\rho = -0,36$ ;  $p < 0,036$ ), ООЛ / ОЕЛ ( $\rho = -0,42$ ;  $p < 0,013$ ) и  $DL_{CO}$  ( $\rho = -0,34$ ;  $p < 0,048$ ), с которыми установлена средняя обратная корреляционная связь. Полученные данные позволяют судить о том, что снижение ООЛ и ООЛ / ОЕЛ в ряде случаев может служить маркером изменения эластических свойств легочной ткани, обусловленных пневмофиброзом, и согласуется с данными, полученными М.Ю.Каменевой и соавт. [15]. Кроме того, снижение показателя  $DL_{CO}$ , свидетельствующее о нарушении ДСЛ, позволяет судить об остаточных поствоспалительных изменениях в легких. Таким образом, понижение показателей ООЛ, ООЛ / ОЕЛ и  $DL_{CO}$  у больных после перенесенной ВП может являться функциональным признаком изменения структурных свойств легочной ткани.

При расчете коэффициентов ранговой корреляции Спирмена у пациентов с реакцией плевры не выявлено достоверного влияния перенесенного плеврита на вентиляционно-газообменную функцию легких.

## Заключение

Полное клиническое и рентгенологическое разрешение ВП не всегда сопровождается нормализацией функции легких. Снижение ДСЛ является наиболее частым (51,5 % случаев) нарушением ФВД после перенесенной ВП, тогда как различные типы нарушений легочной вентиляции встречаются у 30,3 % реконвалесцентов.

**Таблица 2**  
**Средние значения показателей комплексного исследования ФВД в изученной выборке**  
**Table 2**  
**Mean values of lung function parameters in patients**

Показатель	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	СОС <sub>25-75</sub> %	ОЕЛ	ООЛ	PO <sub>вд.</sub>	E <sub>вд.</sub>	DL <sub>CO</sub>	DL <sub>CO</sub> / VA
$M \pm m$	96,1 ± 2,1	96,1 ± 1,8	96,2 ± 2,2	80,9 ± 1,5	83,1 ± 1,1	85,7 ± 3,4	95,9 ± 2,1	97,2 ± 4,8	95,7 ± 3,8	94,0 ± 3,1	81,3 ± 2,1	103,4 ± 2,0

Примечание:  $M \pm m$  – среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.

Таким образом, нормализация показателей вентилиции и легочного газообмена является важным критерием полноты выздоровления, сроков восстановления трудоспособности и определяет показания для последующей диспансеризации больных. Следовательно, у лиц, перенесших ВП с остаточными вентилиционно-газообменными нарушениями, целесообразно использовать:

- бронхорасширяющие препараты при терапии;
- различные методики дыхательной гимнастики при более длительном периоде реабилитации;
- мониторинг показателей ФВД до их восстановления.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

## Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д. и др. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2013; 334 (11): 55–60.
3. Калмыков А.А., Носарев В.Г., Аминев Р.М., Коновалов П.П. Роль взаимодействия командования и медицинской службы округа в профилактике острых болезней органов дыхания. *Военно-медицинский журнал*. 2014; 335 (11): 11–16.
4. Овчинников Ю.В., Азаров И.И., Кувшинов К.Э. и др. Организация мероприятий по профилактике и лечению заболеваний органов дыхания у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2013; 334 (10): 21–44.
5. Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Козлов М. и др. Особенности заболеваемости внебольничной пневмонией среди молодого населения. *Военно-медицинский журнал*. 2015; 336 (10): 11–14.
6. Epler G.R., McLoud T.C., Gaensler E.A. et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 934–939.
7. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
8. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522.
9. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
10. Шик Л.Л., Канаев Н.Н., ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград: Медицина; 1980.
11. Илькович М.М., Кокосов А.Н., ред. Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. Раздел «Исследование функции внешнего дыхания». СПб: Нордмедиздат; 2005: 50–59.
12. Owens M.W., Kinasewitz G.T., Anderson W.M. Clinical significance of an isolated reduction in residual volume. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1377–1380.
13. Воробьева З.В. Исследование вентилиционной функции легких. М.: Книга и бизнес; 2008.
14. Колыун С.С. Методы определения остаточного объема легких. *Функциональная диагностика*. 2003; 1: 65–76.
15. Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И. Нерешенные вопросы диагностики рестриктивного типа вентилиционных нарушений. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 363–367.

Поступила 02.02.16  
УДК 616.24-002-092

## References

1. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology: National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
2. Zhogolev S.D., Ogarkov P.I., Zhogolev K.D. et al. Epidemiology and prevention of community-acquired pneumonia in militaries. *Voенno-meditsinskiy zhurnal*. 2013; 334 (11): 55–60 (in Russian).
3. Kalmykov A.A., Nosarev V.G., Aminev R.M., Kononov P.P. A role of collaboration between military command and medical service for acute respiratory disease prevention. *Voенno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 335 (11): 11–16 (in Russian).
4. Ovchinnikov Yu.V., Azarov I.I., Kuvshinov K.E. et al. Management of prevention and treatment of respiratory diseases in militaries. *Voенno-meditsinskiy zhurnal*. 2013; 334 (10): 21–44 (in Russian).
5. Serdyukov D.Yu., Gordienko A.V., Kozlov M. et al. Particularities of morbidity of community-acquired pneumonia in recruits. *Voенno-meditsinskiy zhurnal*. 2015; 336 (10): 11–14 (in Russian).
6. Epler G.R., McLoud T.C., Gaensler E.A. et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 934–939.
7. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
8. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522.
9. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
10. Shik L.L., Kanaev N.N., eds. Handbook on Clinical Physiology of Respiration. Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).
11. Il'kovich M.M., Kokosov A.N., eds. Interstitial Lung Diseases. A Practical Handbook. Chapter "Lung Function Testing". Saint-Petersburg: Nordmedizdat; 2005: 50–59 (in Russian).
12. Owens M.W., Kinasewitz G.T., Anderson W.M. Clinical significance of an isolated reduction in residual volume. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1377–1380.
13. Vorob'eva Z.V. Testing of Pulmonary Ventilation. Moscow: Kniga i biznes; 2008 (in Russian).
14. Kol'tsun S.S. Methods for measurement of the residual volume of the lungs. *Funktsional'naya diagnostika*. 2003; 1: 65–76 (in Russian).
15. Kameneva M.Yu., Tishkov A.V., Trofimov V.I. Non-resolved issues of diagnosis of restrictive ventilation disorders. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 363–367 (in Russian).

Received February 02, 2016  
UDC 616.24-002-092

### Информация об авторах

*Савушкина Ольга Игоревна* – к. б. н., зав. отделением функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко» Минобороны России; тел.: (499) 263-55-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru  
*Черняк Александр Владимирович* – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: fchi2000@mail.ru  
*Коповая Наталья Юрьевна* – врач 30-го пульмонологического отделения ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко» Минобороны России; тел.: (499) 263-56-30; e-mail: nkopovaya@yandex.ru

### Author information

*Savushkina Olga Igorevna*, PhD, Head of Lung Function Department at Center of Functional Diagnostic Investigations, Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-55-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru  
*Chernyak Aleksandr Vladimirovich*, PhD, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (917) 550-06-34; e-mail: fchi2000@mail.ru  
*Kopovaya Natal'ya Yur'evna*, physician of the 30<sup>th</sup> Pulmonology Division, Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-56-30; e-mail: nkopovaya@yandex.ru

# Эффективность иммуновенина при комплексной терапии свободнорадикального окисления и иммунного статуса у больных внебольничной пневмонией

А.М.Мирхайдаров<sup>1</sup>, У.Р.Фархутдинов<sup>2,3</sup>, Р.Р.Фархутдинов<sup>3</sup>

1 – ГБУЗ Республики Башкортостан «Поликлиника № 47 г. Уфа»: 450024, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Дагестанская, 33;

2 – ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа»: 450071, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной проезд, 3;

3 – ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

## Резюме

*Цель.* У больных ( $n = 52$ ) внебольничной пневмонией (ВП) изучалась продукция активных форм кислорода (АФК) в крови методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ). *Материалы и методы.* При комплексной терапии у пациентов основной группы ( $n = 18$ ) был использован иммуноглобулин для внутривенного введения – иммуновенин (ИВ). Больные группы сравнения ( $n = 34$ ) получали общепринятую терапию. Исследовано состояние клеточного и гуморального иммунитета, содержание в сыворотке крови интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ , оценена фагоцитарная активность нейтрофилов крови. *Результаты.* Выявлены повышение интенсивности ХЛ крови, нарушения иммунного статуса. При использовании ИВ у больных снижалась выраженность клинических симптомов заболевания, корригировалась продукция АФК в крови, улучшались показатели иммунитета. *Заключение.* При общепринятой терапии у больных ВП длительно сохранялись симптомы заболевания, нарушения продукции АФК и дефекты в состоянии иммунной системы.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, хемилюминесценция, иммунный статус, иммуновенин.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-190-195

## Free radical oxidation and immune status in patients with community-acquired pneumonia: efficacy of Immunovenin

А.М.Мирхайдаров<sup>1</sup>, У.Р.Фархутдинов<sup>2,3</sup>, Р.Р.Фархутдинов<sup>3</sup>

1 – State City Outpatient Clinic No.47: 33, Dagestanskaya str., Ufa, 450024, the Republic of Bashkortostan;

2 – State City Clinical Hospital No.21: 3, Lesnoy passage; Ufa, 450071, the Republic of Bashkortostan;

3 – Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 3, Lenina str., Ufa, 450000, the Republic of Bashkortostan

## Summary

*The aim* of this study was to investigate reactive oxygen species (ROS) production in the blood and the immune status of patients with community-acquired pneumonia (CAP). The second aim was to evaluate clinical efficacy of immunoglobulin agent Immunovenin in these patients. *Methods.* ROS level in the blood was measured using the luminol-dependent chemiluminescence. The cellular and humoral immunity, IFN- $\gamma$  and FNO- $\alpha$  blood concentrations and blood neutrophil phagocytic activity were also assessed. Of 52 patients with CAP, 18 patients were treated with Immunovenin intravenously additionally to the standard therapy and 34 patients were treated with the standard therapy. *Results.* The blood chemiluminescence intensity was increased and the immune status was abnormal in patients with CAP. Administration of Immunovenin led to reduction in severity of clinical symptoms, decrease in the ROS concentration in the blood and improvement in the immunity. *Conclusion.* Inclusion of IV immunoglobulin in the complex therapy of CAP could improve the course of the disease and the efficacy of treatment.

**Key words:** community-acquired pneumonia, chemiluminescence, immune status, immunovenin.

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из наиболее актуальных проблем медицины [1, 2]. Это обусловлено высокими показателями заболеваемости ВП, которые не имеют тенденции к снижению [3]. Кроме того, результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении характера течения, частом развитии осложнений и росте летальности при ВП [4].

Среди причин неблагоприятного течения ВП важная роль принадлежит нарушению продукции активных форм кислорода (АФК) фагоцитирующими клетками [5]. При избыточной продукции АФК повреждаются окружающие ткани, инициируется перекисное окисление липидов, что оказывает негативное влияние на состояние иммунной системы [6, 7]. При ВП используются препараты, корригирующие

генерацию АФК фагоцитами и иммунный статус больных. Одним из эффективных средств иммунокоррекции является иммуноглобулин (Ig) человека нормальный для внутривенного введения – иммуновенин (ИВ) (ФГУП НПО «Микроген», Россия) [8].

Данный препарат представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из плазмы крови здоровых доноров. Активным компонентом ИВ являются Ig, обладающие свойствами антител различной специфичности. Установлена способность ИВ корригировать продукцию Ig, модулировать активность фагоцитирующих клеток, регулировать образование субпопуляций лимфоцитов [8].

Целью данной работы явилось изучение продукции АФК в крови и состояния иммунного статуса

у больных ВП, оценка эффективности использования ИВ при их комплексной терапии.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали больные ВП в возрасте от 20 до 65 лет ( $n = 52$ : 22 (42,3 %) женщины, 30 (57,7 %) мужчин; средний возраст –  $42,8 \pm 13,8$  года), находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 города Уфа».

Критерии включения больных в исследование: возраст пациентов не моложе 18 лет, диагноз ВП, установленный на основании характерных для этого заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных [1]. Из исследования были исключены больные хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, аллергическими и онкологическими заболеваниями, сопутствующими хроническими заболеваниями в фазе обострения в анамнезе, а также принимавшие в течение предшествующего года иммуномодулирующие препараты. Контрольную группу составили практически здоровые лица ( $n = 30$ ), сопоставимые с больными по полу и возрасту.

Продукция АФК в цельной крови больных изучалась методом регистрации спонтанной и индуцированной культурой стафилококка люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) [9]. Регистрация ХЛ крови осуществлялась при помощи аппарата «Хемилуминомер-003» (ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный авиационный технический университет», Россия). Анализировались показатели спонтанного свечения (СпС), максимальной светимости (МС), светосуммы свечения (СС). Полученные результаты выражались в относительных единицах к эталону свечения, суммарный световой поток которого составил  $5,1 \times 10^5$  квант / с.

В иммунологическое исследование было включено иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитофлюорометрии на приборе *Epics XL (Beckman Coulter, США)* с определением зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [10] и IgA, -G, -M в сыворотке крови [11]. В сыворотке крови определялось также содержание интерферона (IFN)- $\gamma$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем (ООО «Цитокин», Россия).

Изучалась также фагоцитарная активность нейтрофилов крови при использовании культуры золотистого стафилококка с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) [12]. Для оценки тяжести и прогноза заболевания использовалась прогностическая шкала CURB-65 [13].

Клинические наблюдения носили характер контролируемого проспективного открытого рандомизи-

рованного исследования. В зависимости от характера проводимого лечения все больные были разделены на 2 группы, рандомизированные по полу, возрасту, клиническим проявлениям заболевания. В группу сравнения вошли больные ( $n = 34$ ), получавшие общепринятую терапию антибактериальными, дезинтоксикационными, муколитическими средствами. Основную группу составили больные ВП ( $n = 18$ ), которым наряду с общепринятой терапией был назначен ИВ. Все пациенты подписали информированное согласие о применении ИВ. Препарат вводился внутривенно по 50,0 мл 3-кратно с 2-дневным интервалом. Результаты исследования в обеих группах сопоставлялись до и после лечения.

Статистическая обработка результатов исследований проведена при помощи программы *Statistica 6,0 (5 Release @ StatSoft, 1996)* с применением описательной статистики, сравнения номинальных признаков с использованием  $\chi^2$ , а также средних величин с расчетом t-критерия Фишера–Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Группа сравнения по возрасту, половому составу, предполагаемому прогнозу и тяжести клинических проявлений была сопоставима с основной (табл. 1). Согласно прогностической шкале CURB-65, у всех больных отмечался средний риск неблагоприятного исхода. У больных обеих групп с одинаковой частотой отмечались гипертермия, гнойный характер мокроты, боли в грудной клетке, повышенное содержание лейкоцитов в анализах крови и повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), долевые инфильтраты в легких.

У больных ВП в обеих группах по сравнению со здоровыми показатели спонтанной (СХЛ) и индуцированной (ИХЛ) ХЛ превышали контрольные значения. Это явилось отражением повышенной генерации АФК в крови (табл. 2).

При анализе иммунологических показателей у больных ВП выявлены различного характера нарушения во всех звеньях иммунной системы (табл. 3), а также снижение относительного и абсолютного

**Таблица 1**  
**Характеристика больных ВП при госпитализации**  
**Table 1**  
**Characteristics of patients with CAP on admission**

Параметр	Группа основная, $n = 18$	Группа сравнения, $n = 34$
Пол, мужчины / женщины	11 / 7	19 / 15
Средний возраст, годы	$41,9 \pm 3,2$	$43,2 \pm 3,4$
Гипертермия, %	72,2	76,4
Гнойная мокрота, %	77,7	73,5
Плевральные боли, %	66,6	61,7
Лейкоцитоз, %	77,7	70,6
Повышенная СОЭ, %	94,4	91,1
Долевой характер инфильтрации, %	38,9	35,3

**Таблица 2**  
**Показатели ХЛ крови у больных ВП при госпитализации; отн. ед.**

**Table 2**  
**Blood chemiluminescence parameters in patients with CAP on admission (RLU)**

Показатель	Здоровые, n = 30	Больные ВП (n = 52)	
		группа основная, n = 18	группа сравнения, n = 34
<b>СХЛ:</b>			
СпС	0,28 ± 0,02	0,46 ± 0,04*	0,48 ± 0,05*
МС	0,86 ± 0,05	1,79 ± 0,16*	1,82 ± 0,19*
СС	4,50 ± 0,26	13,00 ± 1,41*	12,94 ± 1,45*
<b>ИХЛ:</b>			
СпС	5,30 ± 0,42	9,08 ± 0,79*	9,13 ± 0,82*
МС	12,71 ± 1,32	23,45 ± 2,15*	23,38 ± 2,21*
СС	79,80 ± 5,21	198,1 ± 12,9*	194,8 ± 14,2*

Примечание: \* – отличия от здоровых (p < 0,05).

Note. \*, statistically significant difference between CAP patients and healthy volunteers; p < 0.05.

содержания лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>) (p < 0,05). В то же время относительное содержание В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) у больных ВП было повышено (p < 0,05).

Наряду с изменениями в клеточном звене течение заболевания характеризовалось нарушениями гуморального иммунитета, о чем свидетельствовало снижение в сыворотке крови IgA и -G, повышение IgM и ЦИК (p < 0,05).

При исследовании иммунорегуляторных субстанций у больных ВП по сравнению со здоровыми установлено снижение уровня IFN-γ и повышение уровня провоспалительного цитокина TNF-α (p < 0,05).

Кроме того, течение заболевания у больных ВП сопровождалось угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов крови. По сравнению со здоровыми у этих больных оказались сниженными количество фагоцитирующих клеток и их поглотительная активность.

Таким образом, у больных ВП течение заболевания сопровождалось повышением генерации АФК в крови, расстройствами клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов крови, продукции цитокинов.

По результатам анализа проведенного лечения показано, что переносимость ИВ была хорошей, в процессе лечения нежелательные явления не наблюдались. У 83,3 % больных ВП основной группы, получавших ИВ, температура тела нормализовалась уже на 2-е сутки лечения. После лечения у них прекратился кашель, исчезли хрипы в легких, а симптомы интоксикации (слабость, потливость) отмечались в 5,5 % случаев. Умеренный лейкоцитоз в крови выявлялся у 11,1 %, а ускоренное СОЭ – у 16,6 % обследованных. Рентгенологические изменения в виде усиления бронхосудистого рисунка сохранялись в 11,1 % случаев. В этой группе больных не отмечено случаев затяжного течения ВП.

В группе сравнения у 47,0 % больных продолжительность субфебрилитета составляла > 5 суток. После лечения жалобы на слабость и кашель предъявляли 23,5 % пациентов, хрипы в легких сохранялись у 11,7 % обследованных. В общеклинических анализах крови у этих больных в 26,4 % случаев выявлялся лейкоцитоз и в 41,2 % – повышение СОЭ, а в 29,4 % случаев отмечались остаточные рентгенологические изменения. У 23,5 % больных заболевание приобрело затяжной характер.

При использовании ИВ в комплексе лечения пациентов с ВП основной группы улучшились показатели ХЛ крови (табл. 4). У этих больных СС СХЛ клеток крови снизилась с 13,0 ± 1,41 до 5,39 ± 0,47 отн. ед. (p < 0,05), а СС ИХЛ – с 198,1 ± 12,9 до 95,43 ± 6,31 отн. ед. (p < 0,05). После общепринятой терапии СС СХЛ и ИХЛ крови у больных ВП снизились более значительно и оказались ниже, чем у здоровых, что указывало на подавление микробиоцидной активности фагоцитирующих клеток.

**Таблица 3**  
**Показатели иммунного статуса у больных ВП при госпитализации**

**Table 3**  
**The immunity parameters in patients with CAP on admission**

Показатель	Здоровые, n = 30	Больные ВП (n = 52)	
		группа основная, n = 18	группа сравнения, n = 34
<b>Лейкоциты, 10<sup>9</sup> / л</b>	5,38 ± 0,29	8,02 ± 0,35*	8,04 ± 0,34*
<b>Лимфоциты:</b>			
%	31,80 ± 0,76	20,10 ± 0,55*	20,50 ± 0,54*
n, 10 <sup>9</sup> / л	1,74 ± 0,06	1,52 ± 0,05*	1,54 ± 0,05*
<b>CD3<sup>+</sup>:</b>			
%	69,20 ± 1,63	58,80 ± 1,25*	59,20 ± 1,27*
n, 10 <sup>9</sup> / л	1,17 ± 0,07	0,90 ± 0,05*	0,91 ± 0,06*
<b>CD4<sup>+</sup>:</b>			
%	41,80 ± 1,12	36,20 ± 0,98*	36,80 ± 1,09*
n, 10 <sup>9</sup> / л	0,73 ± 0,06	0,55 ± 0,04*	0,58 ± 0,05*
<b>CD8<sup>+</sup>:</b>			
%	25,40 ± 0,96	22,10 ± 0,84*	22,80 ± 0,83*
n, 10 <sup>9</sup> / л	0,44 ± 0,05	0,31 ± 0,04*	0,32 ± 0,04*
<b>CD16<sup>+</sup>:</b>			
%	16,00 ± 0,53	12,80 ± 0,39*	13,00 ± 0,40*
n, 10 <sup>9</sup> / л	0,29 ± 0,04	0,20 ± 0,02*	0,21 ± 0,03*
<b>CD20<sup>+</sup>:</b>			
%	12,00 ± 0,22	24,50 ± 0,87*	24,90 ± 0,89*
n, 10 <sup>9</sup> / л	0,22 ± 0,03	0,31 ± 0,06*	0,30 ± 0,07*
<b>Ig, г / л:</b>			
A	2,10 ± 0,08	1,63 ± 0,06*	1,61 ± 0,06*
M	1,07 ± 0,05	1,50 ± 0,08*	1,49 ± 0,06*
G	13,9 ± 0,24	11,80 ± 0,27*	11,60 ± 0,23*
ЦИК, усл. ед.	25,30 ± 1,24	47,60 ± 3,22*	47,80 ± 3,21*
IFN-γ, пкг / мл	10,10 ± 0,32	7,80 ± 0,20*	7,30 ± 0,21*
TNF-α, пкг / мл	15,60 ± 0,92	39,70 ± 4,35*	40,20 ± 4,10*
ФЧ, %	61,10 ± 3,99	54,70 ± 2,21*	55,10 ± 2,14*
ФИ	5,92 ± 0,25	5,34 ± 0,19*	5,29 ± 0,17*

Примечание: \* – отличия от здоровых (p < 0,05).

Note. \*, statistically significant difference between CAP patients and healthy volunteers; p < 0.05.

Использование ИВ сопровождалось улучшением показателей иммунологической реактивности больных (табл. 5). У этих больных повысилось содержание относительного и абсолютного количества

лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ), снизилось содержание CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения показатели клеточного иммунитета существенно не изменились,

**Таблица 4**  
*Влияние ИВ на показатели ХЛ крови у больных ВП; отн. ед.*  
**Table 4**  
*Effect of Immunovenin to the blood chemiluminescence in CAP patients (RLU)*

Показатель	Здоровые, n = 30	Больные ВП, n = 52			
		группа основная, n = 18		группа сравнения, n = 34	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<b>СХЛ:</b>					
СпС	0,28 ± 0,02	0,46 ± 0,04*	0,27 ± 0,03***	0,48 ± 0,05*	0,17 ± 0,03***
МС	0,86 ± 0,05	1,79 ± 0,16*	0,91 ± 0,08***	1,82 ± 0,19*	0,54 ± 0,05***
СС	4,56 ± 0,26	13,00 ± 1,41*	5,39 ± 0,47***	12,94 ± 1,45*	3,04 ± 0,22***
<b>ИХЛ:</b>					
СпС	5,30 ± 0,42	9,08 ± 0,79*	5,23 ± 0,42***	9,13 ± 0,82*	2,89 ± 0,23***
МС	12,71 ± 1,32	23,45 ± 2,15*	14,47 ± 1,35***	23,38 ± 2,21*	8,73 ± 0,61***
СС	79,80 ± 5,21	198,1 ± 12,9*	95,43 ± 6,31***	194,8 ± 14,2*	57,90 ± 4,33***

Примечание:  $p < 0,05$  по сравнению: \* – со здоровыми, \*\* – с данными до лечения, \*\*\* – с группой сравнения.  
Note. \*,  $p < 0.05$  compared to healthy volunteers; \*\*,  $p < 0.05$  compared to the baseline; \*\*\*,  $p < 0.05$  compared to the control group.

**Таблица 5**  
*Влияние ИВ на показатели иммунного статуса у больных ВП*  
**Table 5**  
*Effect of Immunovenin to the immune status in CAP patients*

Показатель	Здоровые, n = 30	Больные ВП, n = 52			
		группа основная, n = 18		группа сравнения, n = 34	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СпС	0,28 ± 0,02	0,46 ± 0,04*	0,27 ± 0,03***	0,48 ± 0,05*	0,17 ± 0,03***
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> / л	5,38 ± 0,29	8,02 ± 0,35*	5,63 ± 0,21***	8,04 ± 0,34*	6,88 ± 0,24*
<b>Лимфоциты:</b>					
%	31,80 ± 0,76	20,10 ± 0,55*	30,40 ± 0,75***	20,50 ± 0,54*	21,60 ± 0,59*
л, 10 <sup>9</sup> / л	1,74 ± 0,06	1,52 ± 0,05*	1,71 ± 0,06***	1,54 ± 0,05*	1,52 ± 0,04*
<b>CD3<sup>+</sup>:</b>					
%	69,20 ± 1,63	58,80 ± 1,25*	70,30 ± 1,51***	59,20 ± 1,27*	58,7 ± 1,3*
л, 10 <sup>9</sup> / л	1,17 ± 0,07	0,90 ± 0,05*	1,19 ± 0,07***	0,91 ± 0,06*	0,90 ± 0,06*
<b>CD4<sup>+</sup>:</b>					
%	41,80 ± 1,12	36,20 ± 0,98*	41,90 ± 1,10***	36,80 ± 1,09*	31,90 ± 0,92***
л, 10 <sup>9</sup> / л	0,73 ± 0,06	0,55 ± 0,04*	0,72 ± 0,06***	0,58 ± 0,05*	0,44 ± 0,03***
<b>CD8<sup>+</sup>:</b>					
%	25,40 ± 0,96	22,10 ± 0,84*	25,20 ± 0,94***	22,80 ± 0,83*	22,50 ± 0,85*
л, 10 <sup>9</sup> / л	0,44 ± 0,05	0,31 ± 0,04*	0,42 ± 0,05***	0,32 ± 0,04*	0,31 ± 0,04*
<b>CD16<sup>+</sup>:</b>					
%	16,00 ± 0,53	12,80 ± 0,39*	16,4 ± 0,5***	13,0 ± 0,40*	13,50 ± 0,41*
л, 10 <sup>9</sup> / л	0,29 ± 0,04	0,20 ± 0,02*	0,29 ± 0,05***	0,21 ± 0,03*	0,21 ± 0,04*
<b>CD20<sup>+</sup>:</b>					
%	12,00 ± 0,22	24,50 ± 0,87*	10,8 ± 0,2***	24,90 ± 0,89*	23,70 ± 0,85*
л, 10 <sup>9</sup> / л	0,22 ± 0,03	0,31 ± 0,06*	0,20 ± 0,03***	0,30 ± 0,07*	0,29 ± 0,06*
IgA, г / л	2,10 ± 0,08	1,63 ± 0,06*	1,98 ± 0,07***	1,61 ± 0,06*	1,67 ± 0,08*
IgM, г / л	1,07 ± 0,05	1,50 ± 0,08*	1,12 ± 0,06***	1,49 ± 0,06*	1,27 ± 0,05***
IgG, г / л	13,90 ± 0,24	11,80 ± 0,27*	14,02 ± 0,31***	11,60 ± 0,23*	12,20 ± 0,21*
ЦИК, усл. ед.	25,03 ± 1,24	47,60 ± 3,22*	26,60 ± 1,45***	47,80 ± 3,21*	46,20 ± 3,44*
IFN-γ, пкг / мл	10,10 ± 0,32	7,80 ± 0,20*	11,90 ± 0,94***	7,30 ± 0,21*	7,60 ± 0,27*
TNF-α, пкг / мл	15,60 ± 0,92	39,70 ± 4,35*	20,50 ± 2,52***	40,20 ± 4,10*	36,60 ± 3,62*
ФЧ, %	61,10 ± 3,99	54,70 ± 2,21*	61,20 ± 2,43***	55,10 ± 2,14*	49,63 ± 2,32***
ФИ	5,92 ± 0,25	5,34 ± 0,19*	6,40 ± 0,31***	5,29 ± 0,17*	5,42 ± 0,26***

Примечание:  $p < 0,05$  по сравнению: \* – со здоровыми, \*\* – с данными до лечения, \*\*\* – с группой сравнения.  
Note. \*,  $p < 0.05$  compared to healthy volunteers; \*\*,  $p < 0.05$  compared to the baseline; \*\*\*,  $p < 0.05$  compared to the control group.

наблюдалось дальнейшее снижение относительного и абсолютного количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, оставался высоким уровень CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов.

При исследовании гуморального звена иммунитета показано, что у больных ВП, получавших ИВ, повысилось содержание в сыворотке крови IgA и -G, понизилось содержание IgM и ЦИК ( $p < 0,05$ ). У больных, лечившихся общепринятыми методами, динамика этих показателей была менее значительной. При назначении ИВ у больных ВП стимулировался эндогенный интерферогенез. Уровень IFN- $\gamma$  у них повысился с  $7,8 \pm 0,2$  до  $11,90 \pm 0,94$  пкг / мл ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения уровень IFN- $\gamma$  оставался низким. Характер проводимого лечения отразился и на динамике TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных. При лечении ИВ у больных ВП уровень этого провоспалительного цитокина понизился и составил  $20,50 \pm 2,52$  пкг / мл vs  $36,6 \pm 3,62$  пкг / мл в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

В процессе лечения у больных ВП основной группы увеличилось количество фагоцитирующих клеток и их поглотительная активность ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 5). При общепринятой терапии показатели фагоцитоза оставались на низком уровне.

## Заключение

Таким образом, применение ИВ у больных ВП способствовало более быстрому разрешению воспалительного процесса, при этом улучшались клинические, лабораторные показатели, понизилось число случаев затяжного течения заболевания, нормализовались продукция АФК и состояние иммунной системы.

Обсуждая полученные результаты, следует отметить важную роль Ig в регуляции резистентности организма. Среди механизмов, обуславливающих противовоспалительное действие ИВ, важная роль принадлежит способности Ig корректировать состояние клеточного и гуморального иммунитета, регулировать продукцию цитокинов [14], связывать компоненты комплемента [15], повышать опсонизацию и эффективность фагоцитоза [16]. Модулирующее влияние ИВ на продукцию АФК в крови и состояние иммунной системы больных ВП может быть обусловлено способностью Ig взаимодействовать с Fc-рецепторами фагоцитов, воздействуя на которые, Ig регулируют активность фагоцитов, повышают порог их возбудимости, ингибируют апоптоз клеток [17]. Кроме того, установлено, что Ig для внутривенного введения, регулируя продукцию TNF- $\alpha$ , способны влиять на активность нейтрофилов и продукцию ими АФК [18, 19]. Поэтому представляется целесообразным использование ИВ в комплексе лечения больных ВП.

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- у больных ВП течение заболевания характеризуется повышением генерации АФК в крови, снижением содержания Т-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией, подавлением фагоцитарной

активности нейтрофилов крови, угнетением продукции IFN- $\gamma$ , повышением уровня TNF- $\alpha$  и ЦИК;

- при использовании ИВ у больных ВП понижается генерация АФК в крови, стимулируется клеточный иммунитет, устраняется дисбаланс в гуморальном звене иммунной системы, нормализуются фагоцитарная активность нейтрофилов крови и показатели цитокинового статуса;
- при применении ИВ в комплексной терапии больных ВП улучшается течение заболевания, повышается эффективность проводимого лечения.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

## Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: РРО, МАКМАХ; 2010.
2. Woodhead M. Pneumonia. In: Palange P., Simonds A.K., eds. ERS Handbook: Respiratory Medicine. Sheffield; 2013: 199–202.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: РРО, МАКМАХ; 2014: 68.
4. Чучалин А.Г. Затяжная пневмония. *Терапевтический архив*. 2015; 3: 4–9.
5. Савченко А.А., Дресвянкина Л.В., Гринштейн Ю.И. и др. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных внебольничной пневмонией разной степени тяжести. *Пульмонология*. 2014; 3: 62–67.
6. Шойхет Я.Н., Лепилов А.В., Мотин Ю.Г., Кореновский Ю.В. Значение оксидативного повреждения в развитии острых абсцессов легких. *Пульмонология*. 2012; 1: 27–30.
7. Фархутдинов Р.Р., Фархутдинов У.Р., Абдрахманова Л.М. Хемилюминесцентные методы исследования в пульмонологии: методические рекомендации. Уфа; 2011.
8. Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения. Уфа; 2006.
9. Фархутдинов Р.Р. Методы исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминомере ХЛ-003. В кн.: Фархутдинов Р.Р., Тевдоразде С.И. Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сборник научных трудов. М.: Изд-во РУДН; 2005: 147–155.
10. Байрамгулов Ф.А., Булгакова А.Д., Бикметова Н.Р., Куреленкова М.Е. Опыт применения проточной цитометрии в практике работы клинико-диагностической лаборатории. Актуальные вопросы повышения квалификации врачей и провизоров. В кн.: Новые технологии в медицине: материалы региональной научно-практической конференции. Уфа; 2001: 98–99.
11. Mancini G., Garbonara A., Heremans G. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*. 1965; 2 (3): 235–254.

12. Меньшиков В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие. М.: Лаборатория; 2009. Т. 3.
13. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (7): 1730–1754.
14. Tjon A.S., van Gent R., Geijtenbeek T.B., Kwekkeboom J. Differences in anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin between mice and men: more than meets the eye. *Front. Immunol.* 2015; 6: 197–201.
15. Matucci A., Maggi E., Vultaggio A. Mechanisms of action of Ig preparations: immunomodulatory and anti-inflammatory effects. *Front. Immunol.* 2014; 5: 690.
16. Schwab I., Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (3): 176–189.
17. Kaveri S.V., Lecerf M., Saha C. et al. Intravenous immunoglobulin and immune response. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 178 (1): 94–96.
18. Tha-In T., Bayry J., Metselaar H.J. et al. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. *J. Trends. Immunol.* 2008; 29: 608–615.
19. Sriskandan S., Ferguson M., Elliot V., et al. Human intravenous immunoglobulin for experimental streptococcal toxic shock: bacterial clearance and modulation of inflammation. *Antimicrob. Chemother.* 2006; 58 (1): 117–124.
10. Bayramgulov F.A., Bulgakova A.D., Bikmetova N.R., Kurelenkova M.E. An experience of flow cytometry in a clinical diagnostic laboratory. Actual issues of postgraduate training of physicians and pharmacists. In: Novel technologies in medicine. A Regional Research and Practical Conference proceedings. Ufa; 2001: 98–99 (in Russian).
11. Mancini G., Garbonara A., Heremans G. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.* 1965; 2 (3): 235–254.
12. Men'shikov V.V., ed. Methods of clinical and laboratory investigations. A Reference Guide. Moscow: Labora; 2009. V. 3 (in Russian).
13. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (7): 1730–1754.
14. Tjon A.S., van Gent R., Geijtenbeek T.B., Kwekkeboom J. Differences in anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin between mice and men: more than meets the eye. *Front. Immunol.* 2015; 6: 197–201.
15. Matucci A., Maggi E., Vultaggio A. Mechanisms of action of Ig preparations: immunomodulatory and anti-inflammatory effects. *Front. Immunol.* 2014; 5: 690.
16. Schwab I., Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (3): 176–189.
17. Kaveri S.V., Lecerf M., Saha C. et al. Intravenous immunoglobulin and immune response. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 178 (1): 94–96.
18. Tha-In T., Bayry J., Metselaar H.J. et al. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. *J. Trends. Immunol.* 2008; 29: 608–615.
19. Sriskandan S., Ferguson M., Elliot V., et al. Human intravenous immunoglobulin for experimental streptococcal toxic shock: bacterial clearance and modulation of inflammation. *Antimicrob. Chemother.* 2006; 58 (1): 117–124.

Поступила 11.11.15

УДК 616.24-002-092:612.017.1

## References

1. 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, MAKMAKh; 2010 (in Russian).
2. Woodhead M. Pneumonia. In: Palange P., Simonds A.K., eds. ERS Handbook: Respiratory Medicine. Sheffield; 2013: 199–202.
3. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. Moscow: RRO, MAKMAKh; 2014: 68 (in Russian).
4. Chuchalin A.G. Slowly-resolving pneumonia. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 3: 4–9 (in Russian).
5. Savchenko A.A., Dresvyankina L.V., Grinshteyn Yu.I. et al. Neutrophil granulocyte chemoluminescent activity in patients with community-acquired pneumonia according to the course severity. *Pul'monologiya.* 2014; 3: 62–67 (in Russian).
6. Shoykhet Ya.N., Lepilov A.V., Motin Yu.G., Korenovskiy Yu.V. A role of oxidative injury of the lungs for development of acute lung abscess. *Pul'monologiya.* 2012; 1: 27–30 (in Russian).
7. Farkhutdinov R.R., Farkhutdinov U.R., Abdrakhmanova L.M. Chemiluminescent Methods in Pulmonology: Methodological Guidelines. Ufa; 2011 (in Russian).
8. Alsynbaev M.M., Medvedev Yu.A., Tuygunov M.M. Biological agents and main direction for their therapeutic and preventive administration. Ufa; 2006 (in Russian).
9. Farkhutdinov R.R. Methods for evaluating chemiluminescence of biological species using the chemiluminometer CHL-003. In: Farkhutdinov R.R., Tverdazde S.I. Measuring antioxidant activity of biologically active agents for therapeutic and preventive use: Collected scientific papers. Moscow: Izdatel'stvo RUDN; 2005: 147–155 (in Russian).
10. Bayramgulov F.A., Bulgakova A.D., Bikmetova N.R., Kurelenkova M.E. An experience of flow cytometry in a clinical diagnostic laboratory. Actual issues of postgraduate training of physicians and pharmacists. In: Novel technologies in medicine. A Regional Research and Practical Conference proceedings. Ufa; 2001: 98–99 (in Russian).
11. Mancini G., Garbonara A., Heremans G. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.* 1965; 2 (3): 235–254.
12. Men'shikov V.V., ed. Methods of clinical and laboratory investigations. A Reference Guide. Moscow: Labora; 2009. V. 3 (in Russian).
13. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (7): 1730–1754.
14. Tjon A.S., van Gent R., Geijtenbeek T.B., Kwekkeboom J. Differences in anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin between mice and men: more than meets the eye. *Front. Immunol.* 2015; 6: 197–201.
15. Matucci A., Maggi E., Vultaggio A. Mechanisms of action of Ig preparations: immunomodulatory and anti-inflammatory effects. *Front. Immunol.* 2014; 5: 690.
16. Schwab I., Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (3): 176–189.
17. Kaveri S.V., Lecerf M., Saha C. et al. Intravenous immunoglobulin and immune response. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 178 (1): 94–96.
18. Tha-In T., Bayry J., Metselaar H.J. et al. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. *J. Trends. Immunol.* 2008; 29: 608–615.
19. Sriskandan S., Ferguson M., Elliot V., et al. Human intravenous immunoglobulin for experimental streptococcal toxic shock: bacterial clearance and modulation of inflammation. *Antimicrob. Chemother.* 2006; 58 (1): 117–124.

Received November 11, 2015

UDC 616.24-002-092:612.017.1

## Информация об авторах

Мирхайдаров Альберт Марсельевич – зав. дневным стационаром ГБУЗ Республики Башкортостан «Поликлиника № 47 г. Уфа»; тел.: (347) 281-90-37; e-mail: albert.med@mail.ru

Фархутдинов Усман Раульевич – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 г. Уфа»; тел.: (347) 246-53-57; e-mail: babe@bk.ru

Фархутдинов Рафагат Равильевич – д. м. н., профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 272-63-49; e-mail: farkhutdinov@mail.ru

## Author information

Mirkhaydarov Albert Marsel'evich, Head of Day hospital at the State City Outpatient Clinic No.47, Ufa, tel.: (8-347) 281-90-37; e-mail: albert.med@mail.ru

Farkhutdinov Usman Raul'evich, MD, Professor at Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Pulmonology Department, State City Clinical Hospital No.21; tel.: (8-347) 246-53-57, fax: (347) 232-19-22; e-mail: babe@bk.ru

Farkhutdinov Rafagat Ravil'evich, MD, Professor, Head of the Central Research Laboratory, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8-347) 272-63-49; e-mail: farkhutdinov@mail.ru

# Клубочковая фильтрация при бронхиальной астме: влияние адипокинов

В.Н.Минеев<sup>1</sup>, Т.С.Васильева<sup>2</sup>, Т.М.Лалаева<sup>1</sup>

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 – Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника № 34»: 197198, Санкт-Петербург, ул. Зверинская, 15

## Резюме

**Цель.** Выявление взаимосвязи между экспрессией ключевых адипокинов при бронхиальной астме (БА) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) при различных вариантах заболевания. **Материалы и методы.** Обследованы больные БА ( $n = 178$ ) при различных ее вариантах. СКФ рассчитывалась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-EPI). Содержание лептина, адипонектина, резистина, апелина в плазме крови определялась с помощью иммуноферментного метода (ELISA). Проведен корреляционный и факторный анализ с помощью программы SPSS для Windows, версия 13.0. **Результаты.** При БА выявлена корреляционная связь между СКФ, экспрессией ключевых адипокинов, а также экспрессией транскрипционного фактора phosphorylated signal transducer and activator of transcription-3, участвующего в трансдукции эффектов провоспалительных адипокинов. При этом выявленная негативная корреляционная связь между значениями расчетной СКФ и экспрессией адипокинов (лептин, резистин, адипонектин) в плазме характеризует преимущественно аллергический вариант БА. **Заключение.** Обсуждается возможная связь экспрессии ключевых адипокинов и фильтрационной активности почек при различных вариантах БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, скорость клубочковой фильтрации, расчетная скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI, лептин, адипонектин, резистин, апелин.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-196-200

# Glomerular filtration rate in bronchial asthma: effects of adipokines

V.N.Mineev<sup>1</sup>, T.S.Vasil'eva<sup>2</sup>, T.M.Lalaeva<sup>1</sup>

1 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russia;

2 – City State Outpatient Clinic No.34: 15, Zverinskaya str., Saint-Petersburg, 197198, Russia

## Summary

**The aim** of the study was to analyze a relationship between key adipokines expression and the glomerular filtration rate (GFR) in different clinical variants of bronchial asthma (BA). **Methods.** We examined 178 patients with different clinical variants of BA. The glomerular filtration rate (eGFR) was estimated using CKD-EPI. Plasma concentrations of leptin, adiponectin, resistin, and apelin were measured using the ELISA method. Correlation and factor analyses were performed using the SPSS program for Windows, version 13.0. **Results.** A relationship between eGFR, key adipokines expression and pSTAT3 transcription factor expression, which is involved in proinflammatory adipokines effect transduction in BA, was found. Moreover, a reverse relationship between eGFR and adipokines (leptin, resistin, adiponectin) expression was mainly typical for allergic BA. **Conclusion.** Additional risk factors for development and progress of chronic renal disease are probably present in patients with BA even without obesity.

**Key words:** bronchial asthma, glomerular filtration rate, leptin, adiponectin, resistin, apelin.

Общность патогенетических механизмов, прежде всего молекулярных (биомаркеры почечного повреждения и воспаления), при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП) постулирована в работе [1]. К настоящему времени появились данные, которые позволяют рассматривать адипокины в качестве т. н. уремических токсинов при ХБП [2]. С другой стороны, получены данные об особенностях скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как критерия снижения функции почек при различных вариантах БА [3].

Среди адипокинов, вызывающих повреждение почек, важное место отводится лептину, адипонектину, резистину. Результаты изучения особенностей экспрессии адипокинов в плазме крови, а также

в органе-мишени (мокроте) при БА приведены в цикле работ [4–6].

Целью данного исследования явилось выявление взаимосвязи между экспрессией ключевых адипокинов и СКФ при различных вариантах БА.

## Материалы и методы

Обследованы больные ( $n = 178$ ) различными вариантами БА: аллергической (АБА) ( $n = 76$ ), неаллергической (НАБА) ( $n = 75$ ), аспириновой (АспБА) ( $n = 19$ ) и получающие ( $n = 8$ ) системные (пероральные) глюкокортикостероиды (ГКС) (ГКБА).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле *Chronic Kidney Disease*

*Epidemiology Collaboration* (СКД-ЕРІ). При этом исключались ситуации, в которых использование расчетных методов оценки СКФ (рСКФ) некорректно [7]: нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей, бодибилдеры); выраженные истощение и ожирение (индекс массы тела (ИМТ) < 15 и > 40 кг / м<sup>2</sup>); беременность; заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии); параплегия и квадриплегия; вегетарианская диета; быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое почечное повреждение); необходимость назначения токсичных препаратов, выводимых почками (при химиотерапии) для определения их безопасной дозы; при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии; больные с почечным трансплантатом.

Метод СКД-ЕРІ считается универсальным и точным на любой стадии ХБП. По собственным данным, результаты оценки клубочковой фильтрации, полученные с помощью пробы Реберга и формулы СКД-ЕРІ (рСКФ), имели высокую достоверную корреляционную связь ( $\tau$  (Kendall) = 0,708;  $p$  = 0,002;  $n$  = 12).

Проводилось стандартное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование, аллергологическое тестирование с проведением кожных проб с различными аллергенами, а также цитологическое исследование мокроты на базе Клиники госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями Глобальной инициативы в диагностике, лечении и профилактике БА (GINA, 2012).

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы SPSS для

*Windows* (*Statistical Package for the Social Science*, русифицированная версия 13.0).

## Результаты и обсуждение

Прежде чем перейти к анализу корреляционных зависимостей значений рСКФ и уровней адипокинов, отметим, что данные, характеризующие особенности уровней адипокинов при различных вариантах БА, подробно описаны в ряде публикаций [6] и в связи с этим в данной статье приводиться не будут.

Результаты исследования взаимосвязи между экспрессией адипокинов при БА и СКФ при различных вариантах БА с помощью корреляционного анализа представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, имеется статистически достоверная корреляционная зависимость между значениями рСКФ и уровнями адипокинов в плазме крови у больных БА. При этом отмечены следующие особенности:

- выявленная связь носит обратный (негативный) характер, отражая, возможно, патогенетический механизм взаимодействия между СКФ и экспрессией адипокинов (лептина и резистина). Что касается адипонектина, то известное повышение его при БА [4] и негативный характер выявленной корреляционной зависимости его экспрессии от СКФ связан с возможным адаптивным (саногенетическим?) механизмом, постулируемым при обоих состояниях (БА и ХБП) [6, 8–10];
- выявленная негативная корреляционная связь между значениями рСКФ и экспрессией адипокинов (лептин, резистин, адипонектин) в плазме характеризует преимущественно аллергический вариант БА (АБА);
- не выявлено никаких связей между рСКФ и экспрессией аполипа. Известно, что аполипа может

**Таблица 1**  
**Корреляционные связи значений рСКФ с уровнем адипокинов при различных вариантах БА**  
**(коэффициент корреляции Кендалла  $\tau$ )**

**Table 1**  
**Relationships between eGFR and adipokines plasma concentrations in different clinical variants of BA**  
**(Kendall's rank correlation coefficients)**

Адипокины	Коэффициент корреляции $\tau$						
	БА			АБА	НАБА	АспБА	ГКБА
	все больные БА	ИМТ < 25 кг / м <sup>2</sup>	ИМТ $\geq$ 25 кг / м <sup>2</sup>				
Лептин, нг / мл	-0,210** $n = 178$	-0,270** $n = 58$	-0,139* $n = 120$	-0,281** $n = 76$	0,010 $n = 75$	-0,231 $n = 19$	-0,036 $n = 8$
Адипонектин, мкг / мл	-0,152** $n = 178$	-0,107 $n = 58$	-0,179** $n = 120$	-0,231** $n = 76$	-0,072 $n = 75$	0,018 $n = 19$	-0,764** $n = 8$
Резистин, нг / мл	-0,148** $n = 178$	-0,212* $n = 58$	-0,094 $n = 120$	-0,200* $n = 76$	-0,115 $n = 75$	-0,266 $n = 19$	0,327 $n = 8$
Аполипа, нг / л	0,011 $n = 28$	-0,082 $n = 17$	0,056 $n = 11$	-0,120 $n = 17$	0,110 $n = 11$	- $n = 19$	- $n = 8$
pSTAT3, пг / мл	-0,286* $n = 28$	-0,828* $n = 6$	-0,200 $n = 22$	-0,519 $n = 8$	-0,386* $n = 15$	0,913 $n = 4$	-

Примечание: достоверные значения коэффициента корреляции Кендалла  $\tau$ : \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; pSTAT3 – фосфорилированный (активный) транскрипционный фактор (phosphorylated signal transducer and activator of transcription-3).

Notes. Kendall's rank correlation coefficients were significant: \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ .

тормозить прогрессирование ХБП [10] наряду с такими адипокинами, как адипонектин и оментин, которые осуществляют этот свой эффект при активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы – клеточной протеинкиназы, контролирующей энергетический баланс клетки. Именно с этим эффектом связана терапевтическая возможность влиять на замедление прогрессирования ХБП [10];

- только уровень экспрессии фосфорилированного (активного) транскрипционного фактора pSTAT3 в мононуклеарах периферической крови, включенного в сигнальные пути лептина и резистина [11], имеет статистически достоверную корреляционную связь с рСКФ.

Также проведен корреляционный анализ связей между рСКФ и рядом других показателей, характеризующих адипокиновую сигнализацию (уровень растворимого рецептора лептина в плазме и в мокроте), уровни лептина, адипонектина, резистина, апелина в мокроте (данные не представлены), однако статистически значимых корреляций не найдено.

Необходимо также обратить внимание на то, что уровень экспрессии pSTAT3 достоверно обратно коррелирует с рСКФ при НАБА, хотя при АБА выявлена статистически недостоверная связь ( $\tau = -0,519$ ,  $p = 0,07$ ;  $n = 8$ ).

С учетом того, что уровень адипокинов может зависеть от ИМТ, в табл. 1 представлены корреляционные связи значений рСКФ и уровнем адипокинов в 2 группах пациентов: с ИМТ < 25 и  $\geq 25$  кг / м<sup>2</sup>. Показано, что уровни провоспалительных адипокинов (лептина, резистина) имеют негативную корреляционную зависимость от рСКФ у больных БА с ИМТ < 25 кг / м<sup>2</sup>. При этом уровень экспрессии pSTAT3, участвующего в трансдукции эффектов указанных провоспалительных адипокинов, также негативно коррелирует с рСКФ.

У пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг / м<sup>2</sup> подобная связь выявлена только для лептина и адипонектина. Вполне ожидаемая корреляционная связь у больных БА с избыточной массой тела ни в случае резистина, ни в случае pSTAT3 не выявлена.

Именно этот факт представляет интерес с точки зрения пока до конца не изученного и обсуждаемого

парадокса, заключающегося в том, что у больных с ожирением и ХБП имеются лучшие результаты в отношении выживаемости (*obesity paradox*) [12]. Стоит отметить, что существование феномена протективного эффекта жировой ткани при ХБП подерживается не всеми авторами, и возражения касаются, прежде всего, отбора для исследования клинических групп (в частности, пациентов, находящихся на гемодиализе), а также характера распределения жировой ткани в организме [12].

Также важен факт, которому, однако, придается небольшое значение – это влияние при ХБП ГКС, широко применяемых при БА. Так, хорошо известен эффект ГКС в отношении увеличения СКФ в почках, которое может быть обусловлено, по-видимому, увеличением эффективного фильтрационного давления в нефронах.

Можно предположить, что в группе больных БА с ИМТ  $\geq 25$  кг / м<sup>2</sup> (т. н. фенотип БА с ожирением [13]), у которых, как известно, наблюдается более тяжелое течение БА, а также ухудшение контроля над заболеванием, требующем применения в больших дозах ГКС, отсутствие корреляционных связей значений рСКФ и уровней резистина объясняется именно влиянием ГКС.

В группах больных НАБА, АспБА и больных БА, получающих системные (пероральные) ГКС, указанные корреляционные связи также отсутствуют. Так, различия в суточной дозе ингаляционных ГКС (иГКС) между пациентами с АБА и больными БА, получающими системные (пероральные) ГКС, достигает 2,7-кратного уровня (при АБА ( $n = 70$ ) средняя суточная доза иГКС – 1 748,7 мкг; при ГКБА ( $n = 8$ ) – 648,6 мкг;  $p = 0,009$ ).

В данном случае уместно обратить внимание на известную возможность развития ряда системных эффектов иГКС, особенно применяемых в высоких дозах [14].

И еще одно интересное наблюдение, в котором оценивается влияние адипокинов на СКФ: в факторный анализ включена информация, с одной стороны, об адипокиновой сигнализации и СКФ, с другой – о суточной дозе иГКС (табл. 2).

Как видно из табл. 2, выделены 3 фактора: фактор 1, отражающий в определенной мере взаимоот-

**Таблица 2**  
**Результаты факторного анализа при БА**  
**Table 2**  
**Factor analysis in BA**

Фактор 1, дисперсия 53,5 %		Фактор 2, дисперсия 27,2 %		Фактор 3, дисперсия 19,1 %	
Резистин, нг / мл	0,962	Суточная доза иГКС, мкг	0,948	рСКФ	0,961
Апелин, нг / л	0,959	Лептин, нг / мл	-0,856	Адипонектин, мкг / мл	0,745
pSTAT3, пг / мл	0,853	Возраст пациента, годы	0,546	Аоэраст пациента, годы	0,351
Возраст пациента, годы	0,760	pSTAT3, пг / мл	0,408	pSTAT3, пг / мл	-0,325
Адипонектин (мкг / мл)	0,640	Резистин, нг / мл	-0,271	Апелин, нг / л	0,283
Лептин, нг / мл	-0,478	рСКФ	0,260	Лептин, нг / мл	-0,198
Суточная доза иГКС, мкг	-0,318	Адипонектин, мкг / мл	-0,187	Резистин, нг / мл	-0,025
рСКФ	-0,094	Апелин, нг / л	0,021	Суточная доза иГКС, мкг	0,023

ношение при БА ключевых адипокинов и транскрипционного фактора; фактор 2, отражающий взаимоотношение уровня ингаляционной терапии ГКС и ключевых адипокинов; фактор 3, представляющий несомненный интерес, – СКФ и факторы адипокиновой сигнализации.

Адипонектин позитивно связан с СКФ (фактор 3), что может служить определенным подтверждением предположения о том, что повышенная экспрессия этого адипокина при БА связана, по-видимому, с его возможным адаптивным (саногенетическим?) механизмом при прогрессировании ХБП. Возможно, именно этот адипонектиновый механизм включается у пациентов с БА, получающих системные (пероральные) ГКС (см. табл. 1), в группе которых выявлена высокозначимая корреляционная связь значений рСКФ и уровня этого адипокина.

В связи с обсуждаемой возможной протективной ролью адипонектина при ХБП обращает на себя внимание, что, судя по показателю апелина с положительной нагрузкой в факторе 1 (см. табл. 2), апелин при БА, вероятно, также может рассматриваться в качестве протективного адипокина в отношении торможения прогрессирования ХБП.

Патофизиологическое (патогенетическое) значение адипокинов при ХБП к настоящему времени до конца не изучено, однако особенности адипокиновой сигнализации, известные при БА [6] и данные, полученные при ХБП, позволяют предполагать, что при БА даже в отсутствие избыточной массы тела и ожирения создаются дополнительные условия формирования и прогрессирования ХБП.

Известно, что в эксперименте повышение уровня лептина приводит к гипертрофии мезангиальных клеток, утолщению базальной мембраны, лептин обладает профиброгенным эффектом, стимулируя экспрессию трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  в гломерулярных эндотелиальных клетках и ряд других эффектов, суммированных в обзоре [15].

У больных ХБП, по данным литературы, повышенный уровень резистина имеет существенную корреляцию с такими маркерами воспаления, как высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, молекулы межклеточной адгезии-1, моноцитарный хемотаксический фактор-1 и эндотелин-1, что отражает связанное с резистином воспаление и гломеруло- и тубулоинтерстициальный фиброз [15, 16].

Полученные результаты поднимают еще один аспект возможного участия адипокиновой сигнализации в формировании измененной СКФ при БА – это роль JAK / STAT (*Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription*) –сигнализации при патологии почек [17]. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации, прежде всего при БА, подробно рассмотрены в работе [18].

Известно, что JAK / STAT-сигнализация является важным механизмом в осуществлении ответа почек на повреждение [17]. При этом экспрессия STAT3 опосредует почечный фиброз, а применение специ-

фического ингибитора S3I-201 транскрипционного фактора STAT3 приводит к торможению активности фибробластов в интерстиции и задержке интерстициального фиброза в почках, что может рассматриваться как потенциальное лечебное воздействие при фиброзировании почек [19].

В недавней работе [20] также подчеркивается важная роль пролонгированной активации транскрипционного фактора STAT3, что вызывает персистенцию воспаления и фиброзирование почек.

## Заключение

Выявлена корреляционная связь между СКФ, экспрессией ключевых адипокинов, а также экспрессией транскрипционного фактора рSTAT3, участвующего в трансдукции эффектов провоспалительных адипокинов при БА. При этом выявленная негативная корреляционная связь между значениями рСКФ и экспрессией адипокинов (лептин, резистин, адипонектин) в плазме характеризует преимущественно АБА.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

## Литература

1. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Садовникова О.М. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология*. 2015; 2: 27–32.
2. Teta D. Adipokines as uremic toxins. *J. Ren Nutr*. 2012; 22 (1): 81–85.
3. Минеев В.Н., Зеленкова З.А., Садовникова О.М. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2015; 5: 593–599.
4. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Лептин и адипонектин при бронхиальной астме. *Цитокины и воспаление*. 2015; 1: 68–75.
5. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Кузьмина А.А. Ассоциация апелина-12, адипонектина, лептина и резистина при аллергической бронхиальной астме – использование интегральных индексов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015; 1: 30–34.
6. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Трофимов В.И. Адипокиновая сигнализация при бронхиальной астме. СПб: ВВМ; 2016.
7. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб: Левша; 2012.
8. Mitsnefes M., Kartal J., Khoury P., Daniels S. Adiponectin in children with chronic kidney disease: role of adiposity and kidney dysfunction. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 2: 46–50.
9. Guebre-Egziabher F., Bernhard J., Funahashi T. et al. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2005; 20: 129–134.
10. Miyamoto S., Sharma K. Adipokines protecting CKD. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28 (Suppl. 4): iv15–iv22.

11. Deshmukh S., Srivastava S., Bhardwaj A. et al. Resistin and interleukin-6 exhibit racially-disparate expression in breast cancer patients, display molecular association and promote growth and aggressiveness of tumor cells through STAT3 activation. *Oncotarget*. 2015; 6 (13): 11231–11241.
12. Mafra D., Guebre-Egziabher F., Fouque D. Body mass index, muscle and fat in chronic kidney disease: questions about survival. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008; 23 (8): 2461–2466.
13. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением. *Пульмонология*. 2012; 2: 102–107.
14. Pandya D., Puttanna A., Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir. Med. J*. 2014; 8: 59–65.
15. Briffa J.F., McAinch A.J., Poronnik P., Hryciw D.H. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2013; 305 (12): F1629–1636.
16. Ruster C., Wolf G. Adipokines promote chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28 (Suppl. 4): iv8–14.
17. Chuang P.Y., He J.C. JAK/STAT signaling in renal diseases. *Kidney Int*. 2010; 78 (3): 231–234.
18. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации. СПб: BBM; 2010.
19. Pang M., Ma L., Gong R. et al. A novel STAT3 inhibitor, S3I-201, attenuates renal interstitial fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int*. 2010; 78 (3): 257–268.
20. Brosius F.C. 3<sup>rd</sup>, He J.C. JAK inhibition and progressive kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2015; 24 (1): 88–95.
9. Guebre-Egziabher F., Bernhard J., Funahashi T. et al. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2005; 20: 129–134.
10. Miyamoto S., Sharma K. Adipokines protecting CKD. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28 (Suppl. 4): iv15–iv22.
11. Deshmukh S., Srivastava S., Bhardwaj A. et al. Resistin and interleukin-6 exhibit racially-disparate expression in breast cancer patients, display molecular association and promote growth and aggressiveness of tumor cells through STAT3 activation. *Oncotarget*. 2015; 6 (13): 11231–11241.
12. Mafra D., Guebre-Egziabher F., Fouque D. Body mass index, muscle and fat in chronic kidney disease: questions about survival. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008; 23 (8): 2461–2466.
13. Mineev V.N., Lalaeva T. M., Vasil'eva T.S., Trofimov V.I. Asthma and obesity phenotype. *Pul'monologiya*. 2012; 2: 102–107 (in Russian).
14. Pandya D., Puttanna A., Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir. Med. J*. 2014; 8: 59–65.
15. Briffa J.F., McAinch A.J., Poronnik P., Hryciw D.H. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2013; 305 (12): F1629–1636.
16. Ruster C., Wolf G. Adipokines promote chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28 (Suppl. 4): iv8–14.
17. Chuang P.Y., He J.C. JAK/STAT signaling in renal diseases. *Kidney Int*. 2010; 78 (3): 231–234.
18. Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I. Fundamental and clinical aspects of JAK-STAT signaling pathways. Saint-Petersburg: BBM; 2010 (in Russian).
19. Pang M., Ma L., Gong R. et al. A novel STAT3 inhibitor, S3I-201, attenuates renal interstitial fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int*. 2010; 78 (3): 257–268.
20. Brosius F.C. 3<sup>rd</sup>, He J.C. JAK inhibition and progressive kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2015; 24 (1): 88–95.

Поступила 14.02.16  
УДК 616.248-07:616.611-07

## References

1. Mineev V.N., Trofimov V.I., Sadovnikova O.M. Bronchial asthma and chronic renal disease: common mechanisms. *Nefrologiya*. 2015; 2: 27–32 (in Russian).
2. Teta D. Adipokines as uremic toxins. *J. Ren Nutr*. 2012; 22 (1): 81–85.
3. Mineev V.N., Zelenkova Z.A., Sadovnikova O.M. Glomerular filtration rate in different variants of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2015; 5: 593–599 (in Russian).
4. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasil'eva T.S., Kuz'mina A.A. Leptin and adiponectin in bronchial asthma. *Tsitokiny i vospalenie*. 2015; 1: 68–75 (in Russian).
5. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Kuz'mina A.A. An association between apelin-12, adiponectin, leptin and resistin in allergic bronchial asthma: integral indexes. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2015; 1: 30–34 (in Russian).
6. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Trofimov V.I. Adipokine signaling pathways in bronchial asthma. Saint-Petersburg: VVM; 2016 (in Russian).
7. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. National Guidelines on Chronic Renal Disease: Screening, Diagnosis, Prevention and Therapeutic Approaches. Saint-Petersburg: Levsha; 2012 (in Russian).
8. Mitsnifes M., Kartal J., Khoury P., Daniels S. Adiponectin in children with chronic kidney disease: role of adiposity and kidney dysfunction. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 2: 46–50.

Received February 14, 2016  
UDC 616.248-07:616.611-07

## Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич – 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) 450-71-63; e-mail: vnminee@mail.ru

Васильева Татьяна Сергеевна – к. м. н., врач общей практики Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская поликлиника № 34»; тел.: (950) 03-04-113; e-mail: tosa14@rambler.ru

Лалаева Татьяна Михайловна – д. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (911) 912-89-43; e-mail: t.Lalaeva@yandex.ru

## Author information

Mineev Valeriy Nikolaevich, MD, Professor at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 450-71-63; e-mail: vnminee@mail.ru

Vasil'eva Tat'yana Sergeevna, PhD, General Practitioner at City State Outpatient Clinic No.34; tel.: (950) 030-41-13; e-mail: tosa14@rambler.ru

Lalaeva Tat'yana Mikhailovna, MD, Assistant Lecturer at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 912-89-43; e-mail: t.Lalaeva@yandex.ru

# Анализ комплаенса и эффективности профилактики острых респираторных инфекций у больных хронической обструктивной болезнью легких с применением тилорона

А.В.Будневский, Е.Ю.Мальш, Е.С.Овсянников, Л.А.Титова, В.О.Лукашов

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России: 394000, Воронеж, Студенческая, 10

## Резюме

Частые респираторные инфекции являются одним из факторов, способствующих прогрессированию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при этом около 30 % из них обусловлены вирусами. При тяжелом обострении ХОБЛ может развиваться острая дыхательная недостаточность, которая в 1/3 случаев является основной причиной смерти. Таким образом, профилактика обострений ХОБЛ имеет важное медико-социальное значение. *Цель.* Повышение уровня лечебно-профилактических мероприятий и качества жизни (КЖ) пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ и частыми острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в анамнезе при помощи анализа уровня медикаментозного комплаенса и эффективной терапии тилороном. *Материалы и методы.* В исследование включены больные среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ ( $n = 94$ : 35 женщин и 59 мужчин; средний возраст —  $61,8 \pm 0,7$  года). В комплексное обследование была включена оценка уровня медикаментозного комплаенса по специально разработанной шкале и клинико-инструментальных показателей при включении в исследование и через 12 мес. Больным с высоким уровнем комплаенса ( $n = 23$ ) был назначен курсовой прием тилорона. Группу контроля составили пациенты ( $n = 20$ ) с низким уровнем комплаенса, отказавшиеся от приема тилорона. *Результаты.* При использовании тилорона в 1-й группе в 1,95 раза в течение 12 мес. достоверно снизилась частота ОРВИ, обострений ХОБЛ и госпитализаций, повысился показатель физического компонента КЖ, на 84 % уменьшились затраты на терапию. *Заключение.* При назначении тилорона в дозе 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед. (2 курса в год) в качестве средства профилактики ОРВИ в комплексной терапии среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ у больных с частыми ОРВИ значительно снижается их частота, и, как следствие, частота обострений ХОБЛ и госпитализаций, повышается показатель физического компонента КЖ. При этом тилорон достоверно не влияет на показатели функции внешнего дыхания и толерантность больных ХОБЛ к физическим нагрузкам.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, комплаенс, тилорон.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-201-207

## Efficacy and drug compliance for tilorone in preventing acute respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.V.Budnevskiy, E.Yu.Malysh, E.S.Ovsyannikov, L.A.Titova, V.O.Lukashov

N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia

## Summary

*The purpose* of the study was to analyze drug compliance and efficacy of tilorone in preventing acute exacerbations and improving quality of life (QoL) in patients with moderate to severe COPD and a history of frequent acute respiratory viral infections (ARVI). *Materials and methods.* The study involved patients with moderate to severe COPD ( $n = 94$ ; 35 females, 59 males; mean age,  $61.8 \pm 0.7$  years). A comprehensive examination of patients included drug compliance assessment with a specially developed scale, clinical and laboratory parameters measured at inclusion and in 12 months. Twenty three patients with high compliance were treated with tilorone. A control group consisted of low-compliant patients who did not give a consent to take tilorone ( $n = 20$ ). *Results.* The significant 1.95-fold reduction in ARVI episodes incidence within 12 months was registered in the tilorone group that resulted in reduction in COPD exacerbation and hospitalizations rates, improvement in physical component of QoL and decrease in a cost of the therapy by 84%. *Conclusion.* Six-week therapy with tilorone 125 mg once a week, two courses annually, aimed at prevention ARVI in patients with moderate to severe COPD and a previous history of frequent ARVI could significantly reduce a rate of ARVI episodes followed by reduction in the rate of acute exacerbations of COPD, hospitalizations due to COPD and in improvement in physical component of QoL. Tilorone did not change lung function and physical tolerance of COPD patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, compliance, tilorone.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой хроническое воспалительное, неуклонно прогрессирующее заболевание дыхательных путей, заболеваемость и смертность от которого имеют стойкую тенденцию к увеличению [1, 2]. Частые респираторные инфекции являются одним из факторов, способствующих прогрессированию ХОБЛ, при этом около 30 % из них обусловлены вирусами. В случае тяжелого обострения ХОБЛ может развиваться острая дыхательная недостаточность, которая в 1/3 случаев является основной причиной смерти. Таким образом, профилактика обострений ХОБЛ

имеет важное медико-социальное значение [3, 4]. Профилактика вирусных обострений имеет несколько направлений — вакцинация, применение препаратов, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью, а также базисные оздоровительные мероприятия [5].

Одним из основных направлений во вторичной профилактике ХОБЛ может стать поиск и клиническая апробация наиболее оптимальных методов профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Предпочтительно использование лекарственных препаратов, обладаю-

ших иммуотропной активностью, свойствами ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной системы организма.

С другой стороны, в терапии хронических заболеваний существует еще одна проблема – это определенный уровень медикаментозного комплаенса больного. Большое количество принимаемых препаратов, особенности их приема, как правило, не способствуют повышению приверженности пациента лечению [6, 7]. Кроме того, у многих больных ХОБЛ отмечается коморбидная патология – ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, остеопороз, нарушения углеводного обмена, депрессивные расстройства [8], а при существенной медикаментозной нагрузке формируется негативное отношение к вновь назначаемым препаратам [9].

Определенный интерес представляет собой препарат тилорон – низкомолекулярный синтетический индуктор интерферонов (IFN) 3 классов. При его воздействии осуществляется прямое и опосредованное ремоделирование системы иммунитета путем целенаправленной поляризации Th0-клеток в Th1, стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, а также роста и активации клеток-киллеров [10, 11]. Возможность тилорона выступать в качестве модулятора воспалительной реакции при гриппе и других ОРВИ явилась основанием для его применения с целью их профилактики у больных ХОБЛ.

Целью исследования явился анализ уровня медикаментозного комплаенса и эффективность терапии тилороном для повышения уровня лечебно-профилактических мероприятий и качества жизни (КЖ) пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ и частыми ОРВИ в анамнезе.

## Материалы и методы

В исследование включены больные среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ ( $n = 94$ : 35 женщин и 59 мужчин; средний возраст –  $61,8 \pm 0,7$  года). Диагноз ХОБЛ был выставлен на основании жалоб, анамнеза, объективного статуса, данных спирометрии в соответствии с критериями GOLD (2014): ХОБЛ средней тяжести была диагностирована у 61 (64,89 %), тяжелая – у 33 (35,11 %) больных. В исследование были включены больные с частыми ( $\geq 3$  раз в год) ОРВИ в анамнезе.

Критерии исключения из исследования:

- ХОБЛ легкой и / или крайне тяжелой степени;
- дыхательная недостаточность III степени;
- хроническая сердечная недостаточность  $\geq$  IIВ стадии;
- бронхиальная астма, тяжелое и / или инкурабельное сопутствующее заболевание;
- прием системных глюкокортикостероидов на протяжении последнего месяца;
- возраст моложе 40 лет;
- лекарственная и / или алкогольная зависимость.

Всем больным были проведены следующие обследования:

**Таблица 1**  
**Шкала комплаенса больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких**  
**Table 1**  
**Compliance scale for patients with chronic non-specific lung diseases**

№	Вопросы	Баллы
1	<b>Заинтересованность в приеме лекарств</b>	
	Активное отношение к приему препарата, понимание необходимости терапии	2
	Согласие на прием препарата при наличии сомнений в его эффективности. Пассивное согласие на прием препарата	1
	Нежелание принимать лекарства	0
2	<b>Наличие опасений, связанных с действием вообще или с возможностью появления побочных эффектов</b>	
	Отсутствие необоснованных опасений относительно терапии	2
	Считает, что препараты в дальнейшем могут вызвать неприятные побочные действия	1
	Негативное отношение к принимаемому препарату, т. к. больной испытал на себе его субъективно тягостные побочные действия или отсутствие эффекта	0
3	<b>Регулярность приема</b>	
	Нет нарушений	2
	Нерегулярность приема лекарств	1
	Прекращение приема лекарств	0
4	<b>Выполнение рекомендаций по дозировке препарата</b>	
	Нет нарушений	2
	Снижение дозировок лекарств	1
	Прекращение приема лекарств	0
5	<b>Отношение больного к принимаемым ранее препаратам</b>	
	Положительное	2
	Нейтральное / ранее не принимал	1
	Отрицательное	0
6	<b>Оценка больным эффективности терапии в настоящее время</b>	
	Высокая	2
	Средняя	1
	Низкая	0
7	<b>Приемлемость ингаляционного приема препарата</b>	
	Удовлетворен	2
	Индифферентен / не использует	1
	Не удовлетворен	0
8	<b>Приемлемость перорального приема препарата</b>	
	Удовлетворен	2
	Индифферентен / не использует	1
	Не удовлетворен	0
9	<b>Удовлетворенность режимом приема препарата</b>	
	Полностью удовлетворен	2
	Частично удовлетворен	1
	Не удовлетворен	0
10	<b>Доступность препарата</b>	
	Доступен	2
	Доступен при наличии финансовых возможностей	1
	Недоступность по финансовым или иным причинам	0
11	<b>Уровень социальной поддержки, включая материальное содействие в приобретении лекарственных средств</b>	
	Высокий	2
	Средний	1
	Низкий	0
12	<b>Уровень сотрудничества с лечащим врачом</b>	
	Высокий	2
	Средний	1
	Низкий	0

- при включении в исследование у всех больных оценивался уровень медикаментозного комплаенса. С этой целью разработана специальная шкала из 12 вопросов, которая заполнялась лечащим врачом на основании полученной им информации о больном (табл. 1). Все пункты шкалы имели градуировку, снабженную содержательными характеристиками различий. Уровень комплаенса определялся как низкий при показателе 0–10 баллов, средний – 11–19 баллов, высокий – 20–24 балла;
- при включении в исследование и через 12 мес. после терапии тилороном всем больным проводились:
  - качественная оценка клинических симптомов ХОБЛ (одышка, кашель, отхождение мокроты, нарушение сна, общая слабость) с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);
  - определение толерантности к физической нагрузке (ТФН) с помощью 6-минутного шагового теста (6-МШТ);
  - спирометрия с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); ЖЕЛ; объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>); индекса Тиффно (ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ); пиковой объемной скорости; максимальной объемной скорости, измеренной после выдоха первых 75, 50, 25 % ФЖЕЛ; прироста ОФВ<sub>1</sub> после проведения бронхолитической пробы;
- анализ частоты ОРВИ, обострений ХОБЛ и госпитализаций пациентов по записям в медицинской документации;
- оценка КЖ с помощью опросника *The Short Form-36* (SF-36) по следующим параметрам: физическое функционирование (RF), ролевое физическое функционирование (RP), выраженность боли (BP), общее здоровье (GH), жизненная активность (VT), психическое здоровье (MH). Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ *Statgraphics 5.1 Plus*. Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ . Качественные переменные сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$  или точного метода Фишера. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью t-критерия Стьюдента или рангового метода Уилкоксона (для зависимых переменных) и U-теста Манна–Уитни (для независимых групп). С целью анализа связей между изучаемыми признаками применялся дисперсионный и корреляционный анализы. Достоверными считались различия при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При исследовании уровня комплаенса во время первичного обращения были получены следующие результаты: из 94 больных ХОБЛ у 11 (11,70 %) отмечен низкий уровень комплаенса, у 60 (63,83 %) – средний и у 23 (24,47 %) – высокий. В табл. 2 показано распределение больных по уровню комплаенса в за-

**Таблица 2**  
**Распределение больных с разным уровнем комплаенса в зависимости от степени тяжести ХОБЛ, n (%)**  
**Table 2**  
**Distribution of patients with different compliance according to severity of COPD, n (%)**

Уровень комплаенса	Степень тяжести ХОБЛ	
	средняя, n = 61	тяжелая, n = 33
Высокий	14 (22,95)	9 (27,27)
Средний	41 (67,21)	19 (57,57)
Низкий	6 (9,84)	5 (15,15)

висимости от степени тяжести ХОБЛ. У большинства больных со средним и высоким уровнем комплаенса отмечалась средняя степень тяжести ХОБЛ.

При качественной оценке выраженности клинических симптомов ХОБЛ с помощью ВАШ выявлено, что для больных с высоким уровнем комплаенса характерна менее выраженная клиническая симптоматика, однако различия между подгруппами с разным уровнем комплаенса недостоверны (табл. 3).

При проведении спирометрии среднее значение ОФВ<sub>1</sub> в постбронходилатационном тесте у пациентов с высоким уровнем комплаенса составило  $56,18 \pm 3,48$  %, со средним –  $55,01 \pm 1,36$  %, с низким –  $56,18 \pm 3,49$  %. Однако достоверных различий между подгруппами с разным уровнем комплаенса не получено ( $F = 0,17$ ;  $p = 0,8466$ ).

Согласно результатам 6-МШТ, у пациентов с низким комплаенсом ТФН была достоверно ниже, чем у больных с высоким и средним уровнем комплаенса ( $F = 4,72$ ;  $p = 0,0112$ ). Среднее значение показателя 6-МШТ составило  $334,1 \pm 15,1$ ;  $380,2 \pm 5,9$  и  $392,20 \pm 5,12$  м в подгруппах лиц с низким, средним и высоким уровнем комплаенса соответственно. Таким образом, больные, приверженные лечению, характеризуются лучшей переносимостью физических нагрузок.

В табл. 4 приведены данные о частоте ОРВИ в подгруппах с разным уровнем комплаенса. При проведении сравнительного анализа получены достоверные различия между больными с высокой и низкой комплаентностью ( $\chi^2 = 13,12$ ;  $p = 0,0411$ ).

**Таблица 3**  
**Выраженность клинических симптомов у больных ХОБЛ в зависимости от уровня комплаенса, баллы ( $M \pm m$ )**  
**Table 3**  
**Severity of COPD symptoms in high-compliant and low-compliant patients ( $M \pm m$ )**

Клинические симптомы ХОБЛ	Уровень комплаенса		
	высокий, n = 23	средний, n = 72	низкий, n = 11
Кашель	$5,08 \pm 0,27$	$5,09 \pm 0,18$	$5,12 \pm 0,29$
Одышка	$6,14 \pm 0,41$	$6,42 \pm 0,18$	$6,26 \pm 0,31$
Мокрота	$4,18 \pm 0,22$	$4,23 \pm 0,17$	$4,25 \pm 0,23$
Хрипы	$4,09 \pm 0,22$	$4,11 \pm 0,19$	$4,14 \pm 0,21$
Общая слабость	$4,80 \pm 0,29$	$4,83 \pm 0,21$	$4,86 \pm 0,23$

По результатам анализа анкетирования больных ХОБЛ с частыми ОРВИ при использовании опросника SF-36 определены особенности КЖ. Частота ОРВИ оказывала достоверное влияние на показатели всех шкал: RF ( $F = 5,12; p = 0,0$ ); RP ( $F = 6,89; p = 0,0$ ); BP ( $F = 3,11; p = 0,0176$ ); GH ( $F = 7,12; p = 0,0$ ); VT ( $F = 5,77; p = 0,0$ ); RE ( $F = 4,54; p = 0,0011$ ); MH ( $F = 4,08; p = 0,0092$ ).

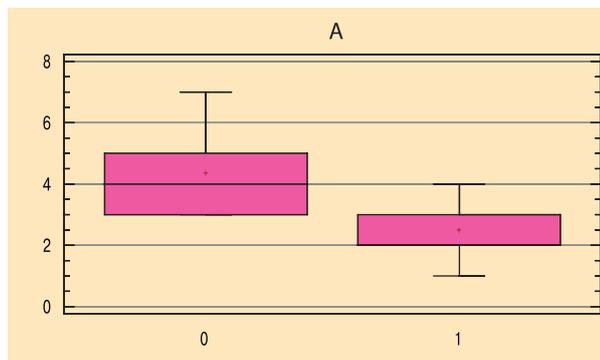
В табл. 5 приведены результаты дисперсионного анализа влияния индекса комплаенса на показатели КЖ больных ХОБЛ. Индекс комплаенса оказывал достоверное влияние на показатели шкал RF ( $F = 6,11; p = 0,0$ ); RP ( $F = 7,24; p = 0,0$ ), BP ( $F = 3,76; p = 0,0017$ ); VT ( $F = 3,52, p = 0,0016$ ) и MH ( $F = 3,80; p = 0,0005$ ).

У приверженных лечению больных отмечена тенденция к снижению выраженности клинических симптомов, у них достоверно реже возникали ОРВИ, показаны более высокие ТФН и КЖ.

Пациентам с высоким уровнем комплаенса ( $n = 23$ ) был назначен тилорон (Амиксин) по 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед. на фоне базисной терапии ХОБЛ (2 курса в год); 2-ю группу (сравнения) составили больные, отказавшиеся от приема Амиксина ( $n = 20$ ).

При сравнительном анализе динамики частоты ОРВИ в группах выявлено достоверное снижение этого показателя в 1-й группе; во 2-й группе статистически значимых изменений частоты ОРВИ не отмечено (табл. 6).

На рис. 1 продемонстрирована частота обострений и госпитализаций у больных ХОБЛ 1-й группы до и после терапии. До назначения терапии Амиксином средняя частота обострений в 1-й группе составила  $4,05 \pm 0,16$  раза в год, госпитализаций –  $2,08 \pm 0,18$  в год, через 12 мес. наблюдения оба показателя достоверно снизились до  $2,17 \pm 0,15$  ( $F = 31,86; p = 0,0$ ) и  $1,35 \pm 0,18$  ( $F = 8,90; p = 0,0046$ ) в год соответственно. Во 2-й группе достоверной динамики анализируемых показателей не выявлено, до терапии частота обострений составила  $3,85 \pm 0,25$  в год, госпитализаций –  $1,95 \pm 0,13$  в год, после 12 мес. наблюдения –  $3,25 \pm 0,27$  ( $F = 2,62, p = 0,1141$ ) и  $1,75 \pm 0,13$  раза в год ( $F = 1,65, p = 0,1651$ ) соответственно (рис. 2).



**Таблица 4**  
*Распределение больных ХОБЛ в зависимости от уровня комплаенса и частоты ОРВИ, n (%)*

**Table 4**  
*Distribution of patients with COPD and different compliance and frequency of ARVI, n (%)*

Частота ОРВИ в год	Уровень комплаенса		
	высокий	средний	низкий
3	7 (7,45)	19 (20,21)	1 (1,06)
4	3 (3,19)	19 (20,21)	2 (2,13)
5	1 (1,06)	19 (20,21)	3 (3,19)
> 5	0	15 (15,96)	5 (5,32)
Всего	11 (11,70)	72 (76,60)	11 (11,70)

**Таблица 5**  
*Основные результаты дисперсионного анализа влияния индекса комплаенса на КЖ больных ХОБЛ*

**Table 5**  
*Dispersion analysis of relationship between compliance and quality of life of COPD patients*

Показатель	Шкалы методики SF-36	F	p
Индекс комплаенса	RF	6,11	0,0
	RP	7,24	0,0000
	BP	3,76	0,0017
	GH	2,11	0,1321
	VT	3,52	0,0016
	SF	1,98	0,2341
	RE	2,99	0,0873
	MH	3,80	0,0005

**Таблица 6**  
*Динамика частоты ОРВИ у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп до и через 12 мес. от начала наблюдения (M ± m)*

**Table 6**  
*Change in ARVI frequency in COPD patients from baseline to 12 months (M ± m)*

Группа	До начала терапии	Через 12 мес.	F	p
1-я, n = 23	3,74 ± 0,19	1,91 ± 0,20	41,91	0,0
2-я, n = 20	3,60 ± 0,20	3,45 ± 0,29	1,12	0,3215

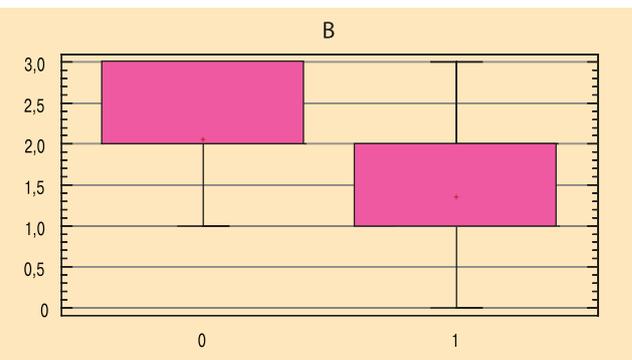


Рис. 1. Частота: А – обострений, В – госпитализаций у больных ХОБЛ 1-й группы до (0) и после (1) 12 мес. терапии  
Figure 1. Frequency of exacerbations (A) and hospitalizations (B) at the tilorone group at baseline (0) and in 12 months (1)

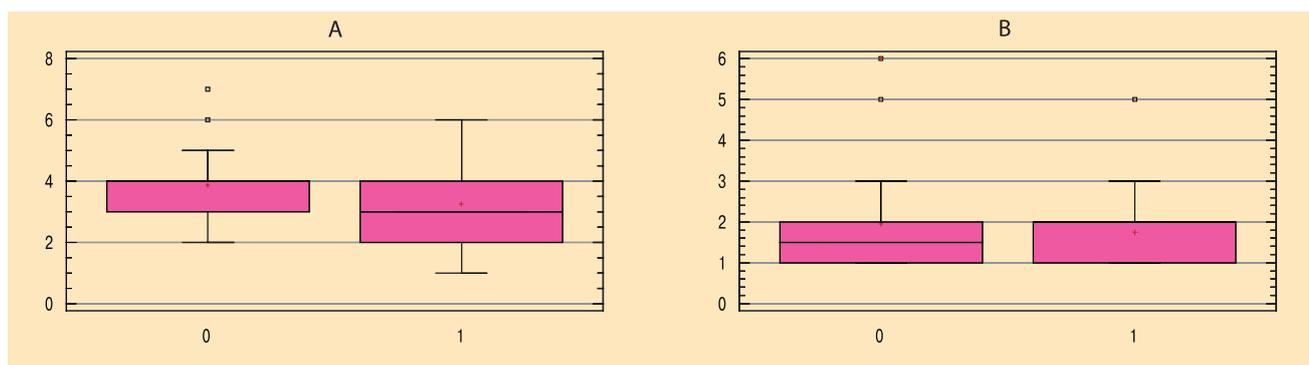


Рис. 2. Частота: А – обострений, В – госпитализаций у больных ХОБЛ 2-й группы до (0) и после (1) 12 мес. терапии  
Figure 2. Frequency of exacerbations (A) and hospitalizations (B) at the control group at baseline (0) and in 12 months (1)

В табл. 7 показана динамика выраженности клинической симптоматики по ВАШ у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп через 12 мес. после начала наблюдения. Достоверных различий оцениваемых показателей как внутри групп, так и между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Что касается анализа изменений показателей функции внешнего дыхания, то необходимо отметить статистически незначимую тенденцию к снижению  $ОФВ_1$  у больных 2-й группы. Достоверной динамики  $ОФВ_1$  у больных с ХОБЛ 1-й группы не выявлено.

По результатам 6-МШТ определена более низкая ТФН у больных 2-й группы ( $350,2 \pm 13,2$  м) в сравнении с больными 1-й группы, принимавшими Амиксин для профилактики ОРВИ ( $379,3 \pm 9,19$  м). Однако различия между группами были недостоверны (табл. 8).

**Таблица 7**  
*Динамика выраженности клинической симптоматики у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп сравнения до и через 12 мес. от начала наблюдения; баллы ( $M \pm m$ )*  
**Table 7**  
*Change in COPD symptoms in COPD patients from baseline to 12 months (scores,  $M \pm m$ )*

Клинические симптомы ХОБЛ	1-я группа, n = 23		2-я группа, n = 20	
	до начала терапии	через 12 мес.	до начала терапии	через 12 мес.
Кашель	3,47 ± 0,41	3,15 ± 0,45	3,82 ± 0,37	3,30 ± 0,41
Одышка	4,26 ± 0,47	4,26 ± 0,38	3,65 ± 0,41	3,04 ± 0,28
Мокрота	4,43 ± 0,47	4,27 ± 0,41	4,69 ± 0,41	4,21 ± 0,40
Хрипы	3,13 ± 0,33	3,04 ± 0,32	2,71 ± 0,34	2,47 ± 0,28
Общая слабость	4,47 ± 0,43	4,17 ± 0,42	4,13 ± 0,48	3,26 ± 0,37

**Таблица 8**  
*Динамика 6-МШТ у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп до и через 12 мес. от начала наблюдения ( $M \pm m$ )*  
**Table 8**  
*Change in 6-min walk test results in COPD patients from baseline to 12 months ( $M \pm m$ )*

Группа	До начала терапии	Через 12 мес.	F	p
1-я, n = 23	372,70 ± 10,15	379,30 ± 9,19	0,25	0,6228
2-я, n = 20	366,6 ± 12,9	350,2 ± 13,2	0,79	0,3806

**Таблица 9**  
*Динамика КЖ у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп до и через 12 мес. от начала наблюдения ( $M \pm m$ )*  
**Table 9**  
*Change in quality of life of COPD patients from baseline to 12 months ( $M \pm m$ )*

Показатели	1-я группа, n = 23		2-я группа, n = 20	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
RF	54,6 ± 3,32	64,1 ± 2,71*	53,2 ± 3,45	52,2 ± 2,32
RP	28,9 ± 5,66	48,3 ± 3,90*	29,4 ± 5,09	27,8 ± 4,21
BP	49,7 ± 2,40	60,6 ± 2,89*	48,1 ± 2,65	47,2 ± 2,11
GH	43,3 ± 2,46	51,4 ± 3,02*	44,2 ± 2,72	42,2 ± 3,14
VT	50,4 ± 2,62	56,1 ± 2,60	50,4 ± 2,62	49,1 ± 2,90
SF	65,2 ± 3,69	69,3 ± 2,80	65,2 ± 3,69	63,1 ± 2,98
RE	36,9 ± 7,25	41,8 ± 6,29	36,9 ± 7,25	35,1 ± 5,76
MH	52,5 ± 3,36	56,9 ± 3,24	51,2 ± 3,16	50,9 ± 3,54

Примечание. \* –  $p < 0,05$  – различия достоверны до и после терапии.  
Note. \*, difference before vs after the treatment is significant if  $p < 0,05$ .

Как следует из представленных в табл. 9 данных, отражающих динамику показателей КЖ, в 1-й группе больных ХОБЛ достоверно выше оказались показатели RF, RP, BP, GH. Достоверной динамики средних значений других шкал, отражающих психический компонент КЖ (SF, RE, MH) не установлено. Во 2-й группе статистически значимой динамики всех показателей КЖ также не выявлено.

В табл. 10 представлены результаты фармакоэкономического анализа использования Амиксина для профилактики ОРВИ у больных ХОБЛ. Показано,

**Таблица 10**  
*Результаты фармакоэкономического анализа затрат на лечение больных ХОБЛ с частыми ОРВИ*  
**Table 10**  
*Pharmacoeconomic analysis of treatment of COPD patient with frequent ARVI*

Затраты на 1 пациента в год, руб.	1-я группа, n = 23	2-я группа, n = 20
Тилорон (профилактика)	1 218	–
Лечение ОРВИ	1 661	3 002
Госпитализация по поводу обострений ХОБЛ	24 570	49 224
Лечение обострений ХОБЛ амбулаторно	3 712	5 122
Итого	31 161	57 348

что при использовании Амиксина затраты на амбулаторное и стационарное лечение 1 пациента сокращаются в среднем 84 % в год.

Таким образом, при использовании Амиксина частота ОРВИ достоверно снизилась в 1,95 раза в течение 12 мес. Это позволит в итоге снизить частоту обострений ХОБЛ и госпитализаций пациентов, что в свою очередь, способствует повышению КЖ по физическому компоненту и снижению затрат на лечение пациентов на 84 %.

Известно, что патогенные респираторные вирусы играют важную роль в обострении эндобронхита у подавляющего большинства больных ХОБЛ. После перенесенной ОРВИ освобождение клеток от вирусных антигенов происходит медленно — до нескольких месяцев. Персистирующая вирусная инфекция от 3–4 мес. до 1,5–2,0 лет снижает адгезивную активность полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов, при этом снижается способность этих клеток к детоксикации свободных кислородных радикалов, оказывающих разрушающее действие на легочную паренхиму.

С целью профилактики ОРВИ у больных ХОБЛ выбран тилорон (Амиксин) — низкомолекулярный синтетический индуктор IFN ароматического ряда. Помимо иммуномодулирующего действия, Амиксин обладает прямым противовирусным действием, обусловленным ингибированием трансляции вирусспецифических белков и, соответственно, подавлением репродукции вируса.

Амиксин является низкомолекулярным синтетическим индуктором IFN, стимулирующим образование в организме IFN 1-го ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), 2-го ( $\gamma$ ) и 3-го ( $\delta$ ) типов [12, 13]. В строго контролируемых лабораторных условиях, соответствующих принципам доказательной медицины, показано, что препарат Амиксин является быстродействующим в первые 24 ч противовирусным средством эндогенной пролонгированной стимуляции выработки IFN 1–3-го типов — в крови и 1-го и 3-го типов — в легочной ткани, которые в совокупности активируют собственные защитные силы легких и организма в целом, что свидетельствует о возможности профилактического применения препарата для предотвращения повторных ОРВИ. Преобладание аккумуляции IFN- $\alpha$  и - $\delta$  в крови и, что особенно важно, IFN- $\delta$  в легких, указывающее на его доминирующую роль в защите легочной ткани — «ворот» респираторной инфекции различного генеза, — свидетельствует, что препарат Амиксин может и должен быть использован при терапии как на ранних, так и на поздних стадиях развития ОРВИ для противовирусной защиты 1-й линии при воздействии возбудителя на орган-мишень при ОРВИ [14]. Доказано, что при воздействии тилорона повышается электрофоретическая активность Т-лимфоцитов селезенки *in vitro* за счет увеличения плотности отрицательного поверхностного заряда клеток, причем этот эффект прямо зависит от дозы и продолжительности применения препарата, что, вероятно, играет важную роль в межклеточных взаимодействиях во время иммунного ответа [15].

Способность тилорона модулировать воспалительную реакцию при гриппе и других ОРВИ явилось основанием для применения тилорона при профилактике частых ОРВИ у больных ХОБЛ. Этот эффект тилорона может способствовать замедлению темпа снижения легочной функции и повышению КЖ пациентов.

## Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ и низким уровнем медикаментозного комплаенса отмечаются более выраженные клинические проявления заболевания, достоверно низкая ТФН и более высокая частота ОРВИ и, соответственно, достоверно более низкое КЖ по физическому компоненту;
- при назначении Амиксина в дозе 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед. (2 курса в год) в качестве средства профилактики ОРВИ в комплексной терапии ХОБЛ у больных с частыми ОРВИ значительно снижается их частота, и, как следствие, — частота обострений заболевания и госпитализаций;
- терапия Амиксином достоверно не влияет на показатели функции внешнего дыхания и ТФН у больных ХОБЛ;
- у получавших Амиксин больных ХОБЛ отмечены достоверно более высокие показатели КЖ по физическому компоненту.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

## Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD, пересмотр 2013). [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_Russian\\_2014.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_Russian_2014.pdf)
2. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Чернов А.В., Овсянников Е.С. Хроническая обструктивная болезнь легких. Воронеж: Научная книга; 2014.
3. Fujimoto K., Yasuo M., Urushibata K. et al. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (4): 640–646.
4. Gencay M., Roth M., Christ-Crain M. et al. Single and multiple viral infections in lower respiratory tract infection. *Respiration.* 2010; 80 (6): 560–567.
5. Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Яковлев В.Н. и др. Оптимизация амбулаторно-поликлинической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах.* 2012; 11 (2): 464–468.
6. Данилов Д.С. Комплаенс в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2008; 10 (1): 13–20.
7. Данилов Д.С. Механизмы формирования комплаенса и современные подходы к его оптимизации. *Российские медицинские вестни.* 2008; 13 (4): 11–24.

8. Авдеев С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ. *Врач.* 2006; 12: 3–8.
9. Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Выполнение больными врачебных назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя? *Международный журнал медицинской практики.* 2006; 1: 48–60.
10. Лыткина И.Н., Гренкова Т.А. Профилактическая эффективность препарата Лавомакс при гриппе и ОРВИ. *Врач.* 2010; 4: 64–67.
11. Волчек И.В. Профилактическая и лечебная эффективность амиксина при гриппе и других острых респираторных инфекциях. *Terra Medica nova.* 2004; 4: 25–28.
12. Григорян С.С., Иванова А.М., Ершов Ф.И. Противовирусная активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус. *Вопросы вирусологии.* 1990; 2: 138–140.
13. Чижов Н.П., Смольская Т.Т., Байченко П.И. и др. Клинические исследования переносимости и интерферон-индуцирующей активности амиксина. *Вопросы вирусологии.* 1990; 5: 411–414.
14. Григорян С.С., Исаева Е.И., Бакалов В.В. и др. Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови и легочной ткани. *Русский медицинский журнал.* 2015; 2: 93–99.
15. Dolha O.V., Pohoriela N.Kh., Bohorad-Kobel'ska O.S. et al. Effects of amixine on electrophoretic mobility of murine T-lymphocytes. *Fiziol. Zh.* 2011; 57 (2): 14–18.
8. Avdeev C.N. Systemic effects of COPD. *Vrach.* 2006; 12: 3–8 (in Russian).
9. Naumova E.A., Shvarts Yu.G. The patients' adherence to the treatment: can interventions effectively improve this parameter? *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoy praktiki.* 2006; 1: 48–60 (in Russian).
10. Lytkina I.N., Grenkova T.A. Efficacy of Lavomax in preventing of influenza and other acute respiratory viral infections. *Vrach.* 2010; 4: 64–67 (in Russian).
11. Volchek I.V. Efficacy of Amixin in prevention and treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. *Terra Medica nova.* 2004; 4: 25–28 (in Russian).
12. Grigoryan S.S., Ivanova A.M., Ershov F.I. Protivovirusnaya aktivnost' amiksina i ego vliyanie na interferonovyy status. *Voprosy virusologii.* 1990; 2: 138–140 (in Russian).
13. Chizhov N.P., Smol'skaya T.T., Baychenko P.I. et al. Clinical study of tolerability and interferon-inducing activity of Amixin. *Voprosy virusologii.* 1990; 5: 411–414 (in Russian).
14. Grigoryan S.S., Isaeva E.I., Bakalov V.V. et al. Amixin: induction of interferons alfa, beta, gamma and lambda in the serum and the pulmonary tissue. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 2: 93–99 (in Russian).
15. Dolha O.V., Pohoriela N.Kh., Bohorad-Kobel'ska O.S. et al. Effects of amixine on electrophoretic mobility of murine T-lymphocytes. *Fiziol. Zh.* 2011; 57 (2): 14–18.

Received November 02, 2015

UDC 616.24-036.12-06:616.2-022-084

Поступила 02.11.15  
УДК 616.24-036.12-06:616.2-022-084

## Reference

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2013. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_Russian\\_2014.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_Russian_2014.pdf) (in Russian).
2. Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Chernov A.V., Ovsyannikov E.S. Chronic obstructive pulmonary disease. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2014 (in Russian).
3. Fujimoto K., Yasuo M., Urushibata K. et al. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (4): 640–646.
4. Gencay M., Roth M., Christ-Crain M. et al. Single and multiple viral infections in lower respiratory tract infection. *Respiration.* 2010; 80 (6): 560–567.
5. Budnevskiy A.V., Tribuntseva L.V., Yakovlev V.N. et al. Improvement in outpatient care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh.* 2012; 11 (2): 464–468 (in Russian).
6. Danilov D.S. Compliance in medicine and its improvement using clinical, psychological and psychotherapeutic methods). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2008; 10 (1): 13–20 (in Russian).
7. Danilov D.S. Mechanisms of affecting and improving the compliance. *Rossiyskie meditsinskie vesti.* 2008; 13 (4): 11–24 (in Russian).

## Информация об авторах

*Будневский Андрей Валериевич* – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473)-263-81-30; e-mail: budnev@list.ru

*Малыш Елена Юрьевна* – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473)-263-81-30; e-mail: mey79@mail.ru

*Овсянников Евгений Сергеевич* – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473)-263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

*Титова Лилия Александровна* – д. м. н., зав. кафедрой организации сестринского дела ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473)-263-81-30; e-mail: liliant@mail.ru

*Лукашов Виктор Олегович* – аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: 906863@gmail.com

## Author information

*Budnevskiy Andrey Valerievich*, MD, Professor, Head of Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: 906863@gmail.com

*Malysh Elena Yur'evna*, PhD, Assistant Lecturer at Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: mey79@mail.ru

*Ovsyannikov Evgeniy Sergeevich*, PhD, Associate Professor at Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

*Titova Liliya Aleksandrovna*, MD, Head of Department of Nursing Care Management, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: liliant@mail.ru

*Lukashov Viktor Olegovich*, PhD student at Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: 906863@gmail.com

# Организация обеспечения лекарственными препаратами больных хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторных условиях на территории Красноярского края

Т.В.Гайгольник<sup>1</sup>, И.В.Демко<sup>1</sup>, Е.Н.Бочанова<sup>1</sup>, Т.В.Биколова<sup>2</sup>, А.Ю.Крапошина<sup>1</sup>, И.А.Соловьева<sup>1</sup>, Н.В.Гордеева<sup>1</sup>

1 – ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – Министерство здравоохранения Красноярского края: Красноярск, 660017, ул. Красной Армии, 3

## Резюме

В статье освещены основные нормативно-правовые аспекты организации обеспечения лекарственными препаратами больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с учетом региональных особенностей. Несмотря на рост заболеваемости ХОБЛ, в Красноярском крае ежегодно сокращается число льготополучателей с данной патологией. За период с 2009 по 2014 г. их число в целом уменьшилось на 14,3 %. Затраты на обеспечение лекарственными препаратами 1 больного ХОБЛ льготополучателя в среднем повысились в 2 раза: с 2,1 тыс. руб. – в 2009 г. до 4,2 тыс. руб. – в 2014 г., а стоимость рецепта – в 1,8 раза: от 522,9 руб. – в 2009 г. до 965,2 руб. – в 2014 г. При этом на 1 пациента в среднем выписывается 4 рецепта в год, что требует дополнительного анализа соответствия назначений современным рекомендациям.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обеспечение лекарственными препаратами, нормативно-правовая документация, набор социальных услуг.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-208-214

## Drug supplying management for patients with chronic obstructive pulmonary disease at Krasnoyarsk kray

T.V.Gaygol'nik<sup>1</sup>, I.V.Demko<sup>1</sup>, E.N.Bochanova<sup>1</sup>, T.V.Bikulova<sup>2</sup>, A.Yu.Kraposhina<sup>1</sup>, I.A.Solov'eva<sup>1</sup>, N.V.Gordeeva<sup>1</sup>

1 – State Institution “V.F. Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;

2 – Healthcare Ministry of Krasnoyarsk kray: 3, Krasnoy armii str., Krasnoyarsk, 660017, Russia

## Summary

*The aim* of this study was to analyze drug supplying for outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at Krasnoyarsk kray. *Methods.* Federal and regional regulatory documents and databases of Healthcare Ministry of Krasnoyarsk kray and of the Regional Compulsory Health Insurance Fond were analyzed including the period of 2009 – 2014. We assessed number of receipts prescribed for COPD patients. *Results.* Despite the growing morbidity of COPD in the Krasnoyarsk kray, number of COPD patients received subsidized treatment has reduced annually and decreased by 14.3% during 2009 – 2014. The cost of subsidized treatment of COPD increased twice: from 2.1 thousand rubles in 2009 to 4.2 thousand rubles in 2014 and a recipe cost increased in 1.8 times: from 522.9 rubles in 2009 to 965.2 rubles in 2014. Every COPD patient receives 4 prescriptions per year in average. *Conclusion.* The results of this study necessitate thorough analysis of concordance with current guidelines for the prescribed drugs.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, drug supplying, juridical basis, social service.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одной из 4 основных групп неинфекционных заболеваний, кроме сердечно-сосудистых болезней, онкологии и сахарного диабета, является хроническая респираторная патология [1]. Эпидемиологическая ситуация в России в целом и в Красноярском крае в частности свидетельствует о сохраняющейся устойчивой тенденции высоких показателей заболеваемости и смертности населения от хронической неинфекционной патологии органов дыхания, важнейшей из которых считается хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Наиболее интересным и масштабным эпидемиологическим исследованием является программа GARD, на одном из этапов которой оценивалась

истинная распространенность хронических респираторных заболеваний среди населения разных стран. В рамках реализации проекта GARD в 14 регионах России получены данные о высокой частоте (15,3 %) распространения ХОБЛ среди россиян [2]. Распространенность ХОБЛ в Красноярском крае составляет 21,2 на 1 000 населения, при этом отмечено, что показанные данные превышают цифры официальной статистики по заболеваемости населения Красноярского края в 2 раза [3]. Для оценки суммарного бремени болезни проведен расчет показателя потерь лет жизни, связанных с заболеванием, скорректированных по нетрудоспособности – DALY (*Disability-adjusted life year*). Отмечено, что по причине преждевременной смерти от ХОБЛ за 10 лет у жи-

телей сельской местности юга Красноярского края потери составили 765 лет (574 года – мужчины, 191 год – женщины). DALY на 1 000 населения у мужчин составил 1,7, а у женщин – 0,5. Экономическое бремя от преждевременной смертности в трудоспособном возрасте от ХОБЛ колеблется: 3 396,3–21 509,6 млн руб. в год – среди мужчин и 4 528,3–5 660,4 млн руб. в год – среди женщин [4].

Внести существенный вклад в попытку остановить «эпидемию» распространения этой болезни на территории региона и уменьшить экономический ущерб от лечения в будущем возможно применением рациональной базисной фармакотерапии. Последняя влияет на прогноз и снижает прогрессирование болезни, развитие осложнений, а значит, оказывает влияние на увеличение продолжительности жизни, сроков трудоспособности и ведет к сокращению частоты госпитализаций населения края с патологией ХОБЛ.

Обеспечение населения лекарственными средствами (ЛС) является неотъемлемой частью масштабного проекта, реализуемого в рамках государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [5]. Правительством Красноярского края утверждена государственная краевая программа с одноименным названием [6]. В подпрограмме 1 «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни. Развитие первичной медико-санитарной помощи» одной из важнейших признана задача обеспечения потребности граждан в ЛС. В данной Программе реализуются основные тренды современной социально направленной политики России, декларированной в Указе Президента РФ [7]. Также в соответствии с данным Указом разработана и утверждена Приказом Минздрава России от 13.02.13 № 66 «Стратегия лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 г.» (далее – Стратегия) [8], целью которой является повышение доступности качественных, эффективных и безопасных ЛС для населения. Анализ текущей ситуации с лекарственным обеспечением в РФ, приведенный в Стратегии, впервые позволил определить важные социально-экономические задачи и приоритетные направления проводимой политики в данной сфере на долгосрочную перспективу.

Право каждого человека на бесплатную медицинскую помощь закреплено ч. 1 ст. 41 Конституции РФ. Федеральный закон (ФЗ) от 21.11.11 № 323-ФЗ (ред. от 08.03.15) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [9] предусматривает реализацию данных прав в соответствии с Программой государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания медицинской помощи (ч. 2 ст. 19). В целях определения порядка, условий предоставления и объема медицинской помощи на территории Красноярского края в соответствии федеральной ПГГ разработана Территориальная программа государственных гарантий (ТПГГ) [10].

Обеспечение больных ХОБЛ, проживающих в Красноярском крае, необходимыми ЛС, в соответствии с установленными законодательными нор-

мами осуществляется как из средств федерального и регионального бюджетов, так и за счет личных средств граждан.

Реализация мер социальной поддержки в части обеспечения ЛС отдельных категорий граждан, имеющих право на получение социальной помощи в виде набора социальных услуг (НСУ) в амбулаторных условиях осуществляется на основании ФЗ от 17.07.99 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» [11]. В соответствии со ст. 6.1 данного ФЗ утвержден перечень лиц, имеющих право на получение НСУ, – федеральные льготополучатели. Пациенты с ХОБЛ получают такое право преимущественно в случае присвоения им группы инвалидности. В рамках НСУ предоставляются ЛС в необходимом объеме для лечения основного заболевания, а также различной сопутствующей патологии. До 01.03.15 ЛС выписывались в соответствии с Перечнем ЛС, утвержденным Приказом Минздравсоцразвития РФ от 18.09.06 № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных препаратов, в том числе перечня лекарственных препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии лечебно-профилактических учреждений, обеспечение которыми осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг» [12]. Приложением № 2 распоряжения Правительства РФ от 30.12.14 № 2782-р утвержден новый перечень ЛС, предоставляемых в виде НСУ: «Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций» (действует с 01.03.15) [13].

В случае отсутствия у больного ХОБЛ установленной группы инвалидности или других оснований на получение НСУ по федеральной льготе, в соответствии с постановлением Правительства РФ от 30.07.94 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [14], возможно обеспечение ЛС бесплатно, за счет средств регионального бюджета. Таким правом обладают только лица, отнесенные к Перечню групп населения и категорий заболеваний согласно Приложению № 1 данного постановления. ХОБЛ в данный Перечень не включена и обеспечение таких больных возможно только в случае наличия сопутствующей патологии или отношения к определенным группам населения, указанным в Приложении № 1. Например, к указанным группам населения отнесены «малочисленные народы Севера, проживающие в сельской местности районов Крайнего Севера и приравненных к ним территориях», которым как региональным льготополучателям ЛС могут быть выписаны бесплатно для лечения любой патологии, в т. ч. ХОБЛ. Обеспечение ЛС осуществляется согласно Перечня лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соот-

ветствии с Перечнем групп населения и категорий заболеваний, в т. ч. при оказании паллиативной помощи, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, а также в соответствии с Перечнем групп населения, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей со скидкой в размере 50 % их стоимости, утвержденным в рамках ТППГ (Приложение 7) [10].

В Красноярском крае реализуется уникальная система привлечения средств региона для обеспечения федеральных льготополучателей в случае отсутствия в федеральном Перечне необходимых ЛС. Граждане, не имеющие оснований на обеспечение ЛС по региональной льготе в соответствии с 890-П, при условии сохранения за ними права на получение НСУ, в первую очередь по жизненно важным показаниям, могут быть обеспечены за счет средств региона.

Следует отметить, что при наличии одновременного права на получение федеральной и региональной льготы возможно обеспечение граждан ЛС по 2 основаниям. При этом в случае оформления отказа федерального льготополучателя от НСУ в пользу монетизации (денежной компенсации), возможность обеспечения за счет средств региона за ним сохраняется. Возрастает нагрузка на бюджеты субъектов РФ. Данная практика стала обычным делом во многих регионах РФ и привела к значительному удорожанию затрат на обеспечение ЛС для таких пациентов за счет региональных бюджетов, а значит к дефициту финансирования для остальных пациентов. Такая динамика отмечена, например, в Рязанской [15] и Тамбовской областях [16].

В соответствии с Приложением № 2 890-П [14] некоторым категориям граждан предоставляется возможность приобретение ЛС по рецептам с 50%-ной скидкой. Однако перечень таких категорий граждан чрезвычайно узок. В целях оказания социальной поддержки населению Красноярского края в части обеспечения ЛС приняты региональные нормативно-правовые документы, также позволяющие получить льготу в размере 50 % стоимости ЛС. Закон Красноярского края от 10.12.04 № 12-2703 «О мерах социальной поддержки ветеранов» [17] предоставляет такую возможность пенсионерам, труженикам тыла, ветеранам труда, ветеранам труда края, родителям и вдовам (вдовцам) военнослужащих, проживающим на территории региона. Другим законом Красноярского края от 10.12.04 № 12-2711 «О мерах социальной поддержки реабилитированных лиц и лиц, признанных пострадавшими от политических репрессий» [18] регламентирована та же скидка реабилитированным гражданам и лицам, признанным пострадавшими от политических репрессий. Такими мерами социальной поддержки на приобретение ЛС с 50%-ной скидкой пользуются граждане, страдающие ХОБЛ, не имеющие оснований на обеспечения бесплатными ЛС за счет средств федерального бюджета в соответствии с ФЗ от 17.07.99 № 178-ФЗ

«О государственной социальной помощи», а также за счет средств региона на основании 890-П. В основном это пенсионеры. На 2015 г. для всех категорий льготополучателей, обеспечиваемых по льготным рецептам бесплатно и с 50%-ной скидкой за счет средств регионального бюджета, утвержден единый Перечень лекарственных препаратов в соответствии с приложением 7 ТППГ [10]. Ранее обеспечение ЛС на основании указанного Закона Красноярского края от 10.12.04 № 12-2703 «О мерах социальной поддержки ветеранов» осуществлялось в соответствии с перечнем ЛС, утвержденным постановлением Правительства Красноярского края 16.02.10 № 62-П [19].

Наиболее социально незащищенной категорией являются больные ХОБЛ, не имеющие оснований на получение ни федеральных, ни региональных льгот, ни 50%-ной скидки (часто – трудоспособное население, не инвалиды и не пенсионеры). Такие пациенты вынуждены приобретать ЛС за полную стоимость за счет собственных средств. Адекватная базисная терапия ХОБЛ требует значительных затрат, а при этом снижается приверженность лечению. Помимо социальной незащищенности, зачастую этому способствует недооценка тяжести собственного состояния, а также недопонимание рисков прогрессирования патологии ввиду негативного влияния хронической гипоксии на ментальные функции и развития энцефалопатии – частого осложнения длительной обструкции дыхательных путей.

Целью данной работы явился анализ организации обеспечения больных ХОБЛ, проживающих на территории Красноярского края, ЛС в амбулаторных условиях.

## Материалы и методы

Проведен анализ нормативных документов федерального и регионального уровней, базы данных отпущенных рецептов Министерства здравоохранения Красноярского края и территориального фонда обязательного медицинского страхования Красноярского края за период с 2009 по 2014 г. Оценивалось количество выписанных рецептов и отпущенных ЛС больным ХОБЛ.

## Результаты и обсуждение

Общее число больных ХОБЛ льготополучателей в Красноярском крае в 2009–2014 гг. составило > 11 тыс. человек, при этом максимальное число зарегистрировано в 2009 г. – 13,6 тыс., минимальное – в 2014 г. – 11,7 тыс. человек (см. таблицу). Таким образом, их число сократилось на 14,3 %.

За исследуемый период обеспечение ЛС больных ХОБЛ осуществлялось преимущественно на основании ФЗ от 17.07.99 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи», т. е. как федеральных льготополучателей. Так, в 2014 г. этим правом воспользовался 8 571 (73,5 %) льготополучатель с диагнозом ХОБЛ (рис. 1).

Таблица  
Обеспечение ЛС больных ХОБЛ на территории Красноярского края в динамике за период 2009–2014 гг.  
Table  
Drug supplying for COPD patients at Krasnoyarsk kray during 2009–2014

Показатель	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Численность льготной категории	13 609	12 605	13 183	12 724	12 018	11 657
Количество рецептов	55 031	48 974	48 961	49 614	47 038	50 994
Затраты на ЛС, руб.	28 777 928,5	32 969 477,5	35 247 209,3	34 045 309,9	39 081 277,7	49 220 575,7
Среднее число рецептов на 1 человека в год	4	4	4	4	4	4
Средняя стоимость 1 льготного рецепта	522,9	673,2	719,9	686,2	830,8	965,2
Средняя стоимость обеспечения 1 льготного ЛС в год, руб.	2 114,6	2 615,6	2 673,7	2 675,7	3 251,9	4 222,4

В Красноярском крае в некоторых ситуациях используется схема обеспечения федеральных льготополучателей ЛС за счет средств регионального бюджета. Благодаря этой возможности тысячи людей в крае получают необходимую базисную терапию бесплатно. По результатам анализа показано, что данная схема получила широкое применение. Так, число федеральных льготополучателей, обеспеченных ЛС за счет средств федерального бюджета, сократилось в 1,6 раза – с 8,5 тыс. в 2009 г. до 5,3 тыс. человек в 2014 г., в то время как число обеспеченных за счет средств региона выросло в 15,2 раза – с 212 человек в 2009 г. до 3,2 тыс. (рис. 2). Число региональных льготополучателей также ежегодно уменьшается. За исследуемый период число пациентов, обеспеченных ЛС в амбулаторных условиях бесплатно на основании 890-П, сократилось в 2,5 раза и достигло в 2014 г. минимальных цифр – 396 человек. Столь низкие цифры легко объяснить. Как отмечено ранее, диагноз ХОБЛ не входит в перечень заболеваний, утвержденных Приложением № 1 890-П [14], а значит, для получения статуса регионального льго-

тополучателя и права на обеспечение ЛС бесплатно необходимо наличие дополнительных оснований. Число региональных льготополучателей, обеспеченных ЛС с 50%-ной скидкой, сократилось в 1,5 раза и в 2014 г. стало минимальным – 2,7 тыс. человек.

Эту же динамику отражает количество принятых на оплату рецептов. В целом за исследуемый период их число сократилось на 7,3 % – с 55 тыс. до 51 тыс. (см. табл. 1). Большая часть рецептов выписывалась преимущественно на основании ФЗ от 17.07.99 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи», т. е. по федеральной льготе. При этом максимальное количество выписанных федеральным льготополучателям рецептов отмечено в 2014 г. – 42 712 (83,8 %), в то время как региональным льготополучателям было выписано только 8 282 (16,2 %) рецепта.

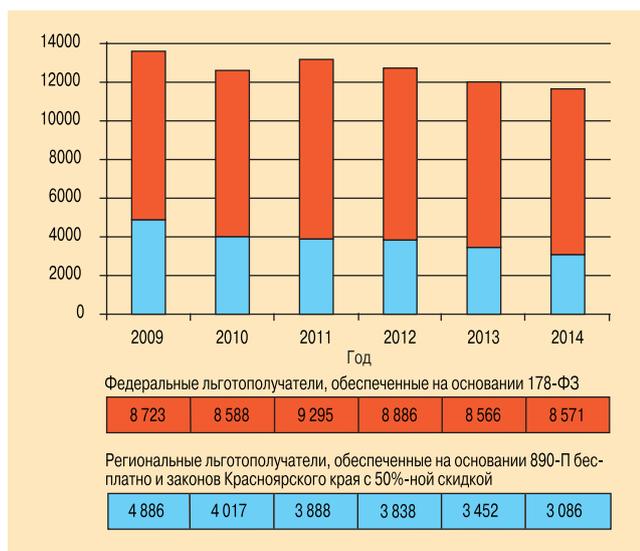


Рис. 1. Соотношение числа льготополучателей, больных ХОБЛ, обеспеченных ЛС на основании ФЗ от 17.07.99 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» и региональной льготы (890-П + законы Красноярского края) за период с 2009 по 2014 гг.  
Figure 1. Ratio of COPD patients subsidized regionally vs federally in 2009–2014

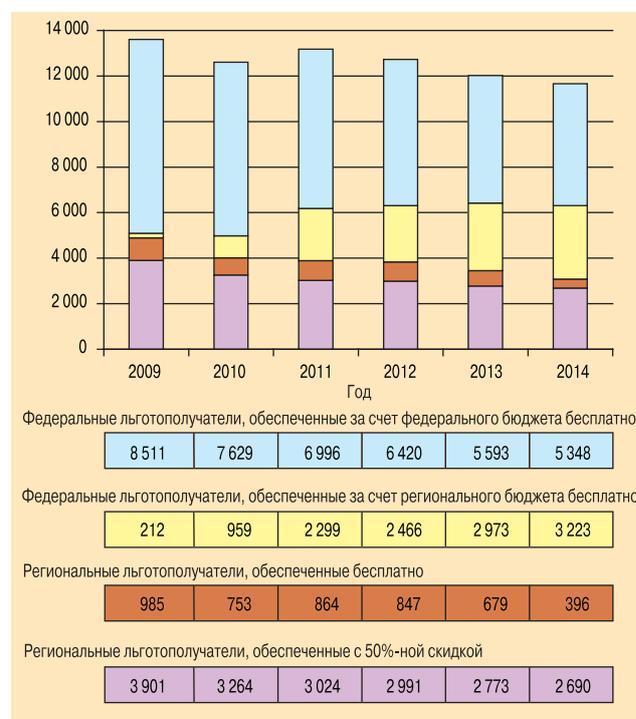


Рис. 2. Число льготополучателей с диагнозом ХОБЛ, обеспеченных на основании федеральной и региональной льготы бесплатно или со скидкой 50 % за счет средств федерального и регионального бюджетов за период 2009–2014 гг.  
Figure 2. Number of COPD patients subsidized by regional or federal budget fully or in half in 2009–2014.

За период 2009–2014 гг. за счет средств регионального бюджета количество обслуженных рецептов для федеральных льготополучателей увеличилось в 21,2 раза (рис. 3). Количество рецептов, выписанных региональным льготополучателям бесплатно, сократилось в 2,4 раза, с 50%-ной скидкой – в 1,2 раза, что в 2014 г. составило 950 тыс. и 7,3 тыс. соответственно.

Финансирование обеспечения ЛС пациентов с ХОБЛ в амбулаторных условиях за счет средств бюджетов всех уровней в целом увеличилось в 1,7 раза – от 28,8 млн руб. в 2009 г. до 49,2 млн руб. – в 2014 г. (см. таблицу). При этом за обозначенный период нагрузка на региональный бюджет возросла в 6,6 раза и в 2014 г. расходы составили 17,2 млн руб. Эта сумма включает финансирование мер социальной поддержки в части обеспечения ЛС бесплатно и с 50%-ной скидкой региональных и федеральных больных ХОБЛ льготополучателей.

Несмотря на рост заболеваемости ХОБЛ, число льготополучателей с данной патологией в Красноярском крае сокращается. Подобная ситуация отмечена и в других регионах. По данным исследователей из Курска, проанализировавших обеспечение ЛС больных ХОБЛ на региональном уровне за период 2005–2007 гг., динамика числа льготополучателей сократилась в 3 раза. Следует отметить, что оценивалась ситуация с обеспечением только федеральных льготополучателей на основании ФЗ от 17.07.99 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи», без учета региональных. При этом средняя стоимость лекарств на год лечения 1 льготополучателя составила около 2,5 тыс. руб. в 2007 г. – максимальная сумма за исследуемый период. Эта сумма оценена как недостаточная для проведения адекватной базисной терапии ХОБЛ [20]. В данном исследовании затраты на обеспечение 1 льготополучателя выросли за анализируемый период в 2 раза – с 2,1 тыс. руб. до 4,2 тыс. руб. в год (см. таблицу). Средняя стоимость 1 рецепта увеличилась в 1,8 раза – с 522,9 до 965,2 руб. На 1 больного ХОБЛ в год в среднем приходится 4 рецепта. Для оценки возможности адекватного лекарственного обеспечения больных ХОБЛ необходимо проведение дополнительного анализа количества и наименований отпущенных ЛС.

## Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- организация обеспечения ЛС населения Красноярского края с диагнозом ХОБЛ в амбулаторных условиях отвечает современным нормативно-правовым требованиям;
- в Красноярском крае активно используются региональные нормативные акты, направленные на поддержку социально незащищенных слоев населения. Особенностью обеспечения федеральных льготополучателей ЛС является комбинированная система финансирования с привлечением средств краевого бюджета;

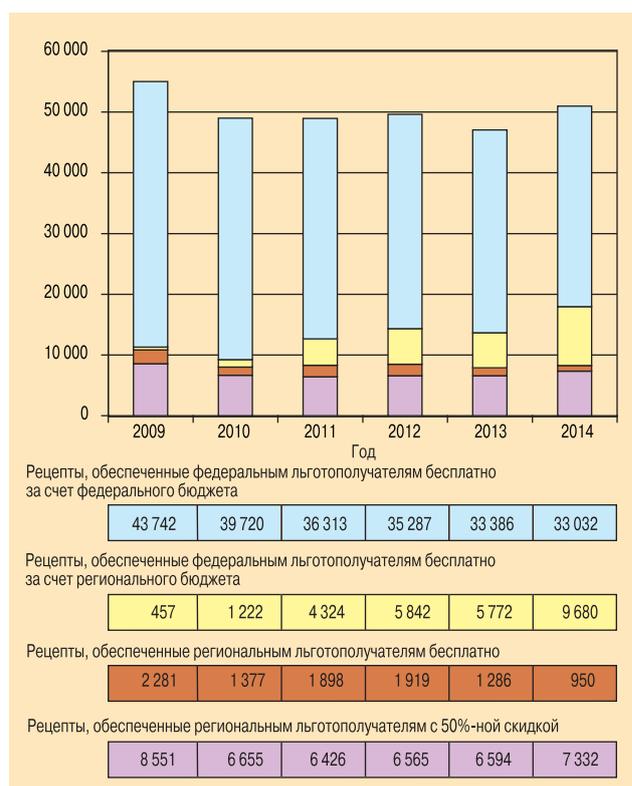


Рис. 3. Количество рецептов, выписанных больным ХОБЛ льготополучателям на основании федеральной и региональной льготы бесплатно или со 50%-ной скидкой за счет средств федерального и регионального бюджетов за период 2009–2014 гг.

Figure 3. Number of receipts prescribed to COPD patients and subsidized federally or regionally, fully or in half, in 2009–2014

- несмотря на рост заболеваемости ХОБЛ, число льготополучателей с данной патологией в Красноярском крае и количество выписанных им рецептов ежегодно сокращается. Затраты на обеспечение этих пациентов ЛС в амбулаторных условиях за счет средств бюджетов всех уровней в целом увеличились в 1,7 раза;
- средняя стоимость рецепта на 1 больного ХОБЛ льготополучателя возросла в 1,8 раза и составила 965,2 руб., а затраты на 1 пациента – в 2 раза, составив 4,2 тыс. руб. в год. При этом в среднем на 1 льготополучателя с ХОБЛ выписывается 4 рецепта в год, что требует дополнительного анализа соответствия назначений современным рекомендациям.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

## Литература

1. Доклад ВОЗ «Неинфекционные заболевания»: Информационный бюллетень № 355, 2015. // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/>. Дата доступа 14.05.15.
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974.
3. Artyukhov I.P., Arshukova I.L., Dobretsova E.A. et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease:

- a population-based study in Krasnoyarsk region, *Russia. Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10 (1): 1781–1786.
4. Шульмин А.В., Демко И.В., Добрецова Е.А., Шарайкина Е.Н. Организация медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2012; 2 (74): 83–86.
  5. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.04.14 № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programs/health/info>. Дата доступа 04.05.15.
  6. Постановление Правительства Красноярского края от 30.09.13 № 516-п «Об утверждении государственной программы Красноярского края «Развитие здравоохранения на 2014–2016 годы» <http://www.kraszdrav.ru/project/rz2014>. Дата доступа 04.05.15.
  7. Указ Президента РФ от 07.05.12 № 598. «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» Российская газета № 102 от 09.05.12. <http://base.garant.ru/70170948/>
  8. Приказ МЗ РФ от 13.02.13 № 66 «Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=179288;fld=134;dst=1000000001,0;rmd=0.3330657510086894>. Дата доступа 26.07.15.
  9. Федеральный закон от 21.11.11 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». <http://base.consultant.ru/cons/CGI/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=182956>. Дата доступа 06.09.15.
  10. Постановление Правительства Красноярского края от 23.12.14 № 636-п «Об утверждении Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам Российской Федерации медицинской помощи в Красноярском крае на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов». <http://zakon.krskstate.ru/doc/22668> доступ от 08.04.2015.
  11. Федеральный закон от 17.07.99 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи». <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=165963;fld=134;dst=1000000001,0;rmd=0.727370515698567>. Дата доступа 06.09.15.
  12. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 18.09.06 № 665 «Об утверждении Перечня лекарственных препаратов, в том числе перечня лекарственных препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии лечебно-профилактических учреждений, обеспечение которых осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг». <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW&n=122225&req=doc>. Дата доступа 06.09.15.
  13. Распоряжение Правительства РФ № 2782-р от 30.12.14 «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=173220;fld=134;dst=1000000001,0;rmd=0.5425473123323172>. Дата доступа 06.09.15.
  14. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.94 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_law\\_35503/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_35503/). Дата доступа 21.04.15.
  15. Александрова О.Ю., Нагибин О.А., Горазеева Л.В. Реализация программ льготного лекарственного обеспечения граждан в муниципальном учреждении здравоохранения. *Здравоохранение.* 2011; 12: 32–39.
  16. Стрекалова Н.С., Кузнецов Д.А. Изучение лекарственного обеспечения граждан имеющих право на государственную социальную помощь на территории Тамбовской области. *Вестник новых медицинских технологий.* 2012; 19 (4): 181–183.
  17. Закон Красноярского края от 10.12.04 № 12-2703 «О мерах социальной поддержки ветеранов». <http://zakon.krskstate.ru/doc/274>. Дата доступа 01.08.15.
  18. Закон Красноярского края от 10.12.04 № 12-2711 «О мерах социальной поддержки реабилитированных лиц и лиц, признанных пострадавшими от политических репрессий». <http://zakon.krskstate.ru/doc/267>. Дата доступа 01.08.15.
  19. Постановление Правительства Красноярского края от 16.02.10 № 62-п «Об утверждении Перечня лекарственных средств, предоставляемых отдельным категориям граждан по рецептам врачей (фельдшеров) со скидкой 50 процентов стоимости в соответствии с Законом Красноярского края «О мерах социальной поддержки ветеранов». <http://zakon.krskstate.ru/doc/6482>. Дата доступа 01.08.15.
  20. Комиссинская И.Г., Степанченко А.А., Рыжова Е.В. Оценка потребления лекарственных средств для лечения хронической обструктивной болезни легких в системе льготного лекарственного обеспечения населения. *Фармакоэкономика.* 2009; 1: 32–38.

Поступила 30.09.15  
УДК 616.24-036.12-085.2(571.51)

## References

1. Report of WHO “Non-infectious diseases”. Information bulletin No.355, 2015. Available at: May 14, 2015. // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/> (in Russian).
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974.
3. Artyukhov I.P., Arshukova I.L., Dobretsova E.A. et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Krasnoyarsk region, Russia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10 (1): 1781–1786.
4. Shul'min A.V., Demko I.V., Dobretsova E.A., Sharaykina E.N. Organization of medical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2012; 2 (74): 83–86 (in Russian).
5. The ruling No.294 of the Government of the Russian Federation “About approval the state programme of healthcare development”, Apr. 15, 2014. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programs/health/info> (in Russian).
6. The ruling No.516-p of the Government of Krasnoyarsk kray “About approval the state programme of healthcare development at Krasnoyarsk kray in 2014–2016”. Sep. 30, 2013. Available at: <http://www.kraszdrav.ru/project/rz2014> (in Russian).
7. The edict No.598 of the President of the Russian Federation “About improvement the state policy in the field of health-

- care". Rossiyskaya gazeta No.102, 09.05.12. Available at: <http://base.garant.ru/70170948> (in Russian).
8. The order No.66 of Healthcare Ministry of the Russian Federation "About approval of drug supplying strategy for population of the Russian Federation up to 2025". Feb. 13, 2013. Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=179288;fld=134;dst=1000000001,0;rnd=0.3330657510086894> (in Russian).
  9. Federal law No.323 "About healthcare fundamentals for residents of the Russian Federation". Nov. 21, 2011. Available at: <http://base.consultant.ru/cons/CGI/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=182956> (in Russian).
  10. The ruling No.636-p of the Government of Krasnoyarsk kray "About approval of a territorial programme of free medical care state guarantees for RF residents at Krasnoyarsk kray in 2015–2017", Dec. 23, 2014. Available at: <http://zakon.krskstate.ru/doc/22668> (in Russian).
  11. The Federal Law No.178 "About the governmental social care", Jul. 17, 1999. Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=165963;fld=134;dst=1000000001,0;rnd=0.727370515698567> (in Russian).
  12. The order No.665 of Healthcare Ministry of RF "About approval the list of medications prescribed by a medical committee of a healthcare facility which should be supplied according to Standards of medical care and a receipt as a part of the governmental social care". Sep. 18, 2006. Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW&n=122225&req=doc> (in Russian).
  13. The order No.2782 of the Government of the Russian Federation "About approval the list of life-saving and important medications for 2015 and the list of medications required for medical care". Dec. 30, 2014. Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=173220;fld=134;dst=1000000001,0;rnd=0.542547312323172> (in Russian).
  14. The ruling No.890 of the Government of the Russian Federation "About governmental support of medical industry and improvement of supplying the population and healthcare facilities by medications and medical products", Jul. 30, 1994. Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_law\\_35503/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_35503/) (in Russian).
  15. Aleksandrova O.Yu., Nagibin O.A., Gorazeeva L.V. Implementation of subsidized drug supplying programme into a municipal healthcare institution. *Zdravookhraneniye*. 2011; 12: 32–39 (in Russian).
  16. Strelkova N.S., Kuznetsov D.A. Study of subsidized drug supplying at Tambov region. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012; 19 (4): 181–183 (in Russian).
  17. The law No.12-2703 of Krasnoyarsk kray "About social support for veterans", Aug 01, 2015. Available at: <http://zakon.krskstate.ru/doc/274> (in Russian).
  18. The law No.12-2711 of Krasnoyarsk kray "About social support for victims of political repressions", Dec. 10, 2004. Available at: <http://zakon.krskstate.ru/doc/267> (in Russian).
  19. The ruling No.62-p of the Government of Krasnoyarsk kray "About approval the list of medications supplying at a 50% discount for certain patients". Aug. 01, 2015. Available at: <http://zakon.krskstate.ru/doc/6482> (in Russian).
  20. Komissinskaya I.G., Stepanchenko A.A., Ryzhova E.V. Evaluation of subsidized drug consumption for chronic obstructive pulmonary disease. *Farmakoekonomika*. 2009; 1: 32–38 (in Russian).

Received September 30, 2015  
UDC 616.24-036.12-085.2(571.51)

#### Информация об авторах

Гайгольник Тамара Валерьевна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (902) 913-15-39; e-mail: tomapershina@mail.ru

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Бочанова Елена Николаевна – к. м. н., доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (913) 522-16-58; e-mail: bochanova@list.ru

Бикулова Татьяна Владимировна – заместитель начальника отдела организации лекарственного обеспечения Министерства здравоохранения Красноярского края; тел.: (391) 265-16-62; e-mail: bikulova@kraszdrav.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Соловьева Ирина Анатольевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Гордеева Наталья Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

#### Author information

Gaygol'nik Tamara Valer'evna, PhD student, Department of Internal Medicine No.2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 913-15-39; e-mail: tomapershina@mail.ru

Demko Irina Vladimirovna, MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Bochanova Elena Nikolaevna, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 522-16-58; e-mail: bochanova@list.ru

Bikulova Tat'yana Vladimirovna, Assistant Head of Department of Drug Supplying Management, Healthcare Ministry of Krasnoyarsk kray; tel.: (391) 265-16-62; e-mail: bikulova@kraszdrav.ru

Kraposhina Angelina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Solov'eva Irina Anatol'evna, PhD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Gordeeva Natal'ya Vladimirovna, PhD, Senior Researcher, Department of Internal Medicine No.2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

# Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория: диагностика хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых и метаболических нарушений

С.З.Батын<sup>1</sup>, А.В.Черняк<sup>1</sup>, Г.В.Неклюдова<sup>1</sup>, Ж.К.Науменко<sup>1</sup>, Е.А.Ермакова<sup>2</sup>, В.А.Штабницкий<sup>3</sup>,  
З.Р.Айсанов<sup>1</sup>, А.Г.Чучалин<sup>1</sup>

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

2 – ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» Минздрава России: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1;

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

## Резюме

**Цель.** Выявление у работников промышленного предприятия факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и ранняя диагностика хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В рамках программы проекта «Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория» (МКРМЛ) проведен аудит здоровья работников ( $n = 194$ ) промышленного предприятия в возрасте от 31 до 62 лет. **Результаты и обсуждение.** По результатам обследования показана высокая распространенность таких факторов риска ХНИЗ, как табакокурение (активные курильщики – 45 %, экс-курильщики – 31 %), индекс массы тела  $\geq 30$  кг / м<sup>2</sup> (у 37 %), повышение уровня общего холестерина в капиллярной крови (у 34 %), эндотелиальная дисфункция (у 57 % обследованных). При этом показатели сосудистой биомеханики находились в корреляционной взаимосвязи с состоянием бронхиальной проводимости, величиной системного давления, а также с концентрацией СО в выдыхаемом воздухе. При проведении спирометрии обструктивные нарушения были выявлены у 56 % обследованных, из них ХОБЛ диагностирована у 13 %. У 3 % работников в возрасте от 39 до 43 лет при расчете нижней границы нормы значения отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду / форсированной жизненной емкости легких (возраст, пол) были ниже порогового значения, что требует дополнительного обследования и динамического наблюдения для исключения ХОБЛ. **Заключение.** Приближение медицинской помощи непосредственно к рабочему месту работников промышленных предприятий с использованием МКРМЛ является наиболее эффективным инструментом диагностики ХНИЗ и факторов их риска, что позволяет персонализировать рекомендации по снижению факторов риска, дополнительно обследовать больного и назначить базисную терапию на ранней стадии заболевания.

**Ключевые слова:** хронические неинфекционные заболевания и их факторы риска, хроническая обструктивная болезнь легких, мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-215-221

## Mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory: diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular and metabolic diseases

S.Z.Batyn<sup>1</sup>, A.V.Chernyak<sup>1</sup>, G.V.Neklyudova<sup>1</sup>, Zh.K.Naumenko<sup>1</sup>, E.A.Ermakova<sup>2</sup>, V.A.Shtabnitskiy<sup>3</sup>,  
Z.R.Aysanov<sup>1</sup>, A.G.Chuchalin<sup>1</sup>

1 – Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11<sup>th</sup> Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

2 – State Institution «Russian Medical Postgraduate Academy», Healthcare Ministry of Russia: 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russia;

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

## Summary

**The aim** of this study was to determine risk factors of chronic non-infectious diseases and early diagnosis of cardiovascular, respiratory and endocrine functional disorders in industrial workers using a mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory. **Methods.** This was a prospective non-comparative observational study in a non-selected population. All participants underwent the following measurements: weight and height, wrist and thigh circumferences, pulse oxymetry, exhaled nitric oxide (NO) and exhaled carbon monoxide (CO), spirometry before and after bronchodilator inhalation, electrocardiogram, arterial stiffness and endothelial dysfunction, blood glucose and blood total cholesterol. Indirect calorimetry with energy expenditure calculation was used in several patients. Validated questionnaires were also used. **Results.** The study involved 194 industrial workers. High prevalence of risk factors, such as tobacco smoking (45% of active smokers, 31% of ex-smokers), obesity (BMI  $\geq 30$  kg  $\times$  m<sup>-2</sup> in 37%), hypercholesterolemia (34%), and endothelial dysfunction (57%), was found. Vascular biomechanics correlated with bronchial patency, systemic arterial pressure and exhaled CO concentration. Bronchial obstruction was found in 56% of subjects, of them, COPD was diagnosed in 13%. **Conclusion.** Mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory allows medical care delivery directly to a working place, and effective detection of risk factors and chronic lung disease.

**Key words:** chronic non-infectious disease, risk factors, chronic obstructive pulmonary disease, mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory.

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) – сердечно-сосудистые и онкологические, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет 2-го типа являются лидирующими в структуре общей заболеваемости [1, 2]. Наиболее значимыми факторами риска ХНИЗ являются табакокурение [3, 4], гиподинамия, избыточная масса тела и отсутствие здорового питания [1].

Особенно сложной задачей является выявление ХНИЗ среди лиц профессиональных групп, отличающихся высокой занятостью на рабочем месте и связанным с этим дефицитом времени. Для проведения мероприятий по выявлению факторов риска и ранней диагностике ХНИЗ наиболее эффективной стратегией представляется использование мобильных кардиореспираторных и метаболических лабораторий (МКРМЛ), получивших в последнее время широкое распространение благодаря развитию новых технологий и появлению портативной диагностической аппаратуры скринингового и экспертного класса.

В феврале 2014 г. сотрудниками ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России было проведено выездное обследование работников промышленного предприятия в рамках программы МКРМЛ. Целью данного исследования явилось выявление факторов риска ХНИЗ и диагностика функциональных изменений сердечно-сосудистой, респираторной и эндокринной систем у работников промышленного предприятия с использованием стандартных высокочувствительных и специфичных диагностических методов исследования.

## Материалы и методы

Обследованы работники комбината ( $n = 194$ : 183 (94 %) мужчины, 11 (6 %) женщин; средний возраст –  $47,24 \pm 6,75$  года) в возрасте 31–62 лет; 93 % из них – работники доменного цеха.

Проспективное сплошное несравнительное исследование проводилось в 2 этапа:

- анкетирование (все работники заполняли брошюру пациента, состоящую из валидизированных вопросников);
- одномоментное исследование функционального состояния респираторной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

В программу исследования респираторной системы включено измерение роста (ростомер электронный «РЭП») и массы тела (весы «ВМЭН-150»), пульсоксиметрия (*Sat 800, Bitmos-GmbH*, Германия), измерение уровня монооксида углерода в выдыхаемом воздухе (газоанализатор *Micro CO, CareFusion*, Великобритания) (прибор автоматически производит пересчет концентрации CO в выдыхаемом воздухе ( $CO_{ВВ}$ ) в количество CO-гемоглобина ( $COHb$ ), %), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), проба с бронхолитическим препаратом (сальбутамол 400 мкг) (*Microlab, CareFusion*, Великобритания), измерение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $NO_{exh}$ ) (*NO breath, Bedfont Scientific Ltd*, Великобритания).

Для скринингового исследования сердечно-сосудистой системы использовался прибор «Кардиовизор» (Россия), при помощи которого в течение 30 с регистрируется электрокардиограмма (ЭКГ) покоя в положении сидя или лежа с 4 электродов, наложенных на конечности (отведения I–aVF). При выявлении каких-либо изменений сердечной деятельности, регистрируемых с помощью системы «Кардиовизор», проводилось стандартное ЭКГ-исследование с регистрацией 12 отведений.

Исследование артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции (ЭД) проводилось с помощью регистрации цифровой пульсовой волны высокочувствительным фотоплетизмографическим датчиком на приборе *Pulse Trace PCA (MicroMedical, Великобритания)* [5–8]. Для получения корректных результатов измерение повторялось 3 раза с разницей в 2–5 мин. При отсутствии аритмии или эктопий стандартное отклонение анализируемых волн должно составлять < 5 %. При большой вариабельности зарегистрированных пульсовых волн их анализ не производился. В результате исследования определялись 2 основных параметра: индекс ригидности (SI), характеризующий артериальную ригидность, и индекс отражения (RI), при помощи которого измеряется сосудистый тонус. Индекс SI рассчитывается как отношение показателей роста пациента и времени распространения пульсовой волны от нижней части тела до пальца руки. Должные значения индекса SI определяются индивидуально для каждого обследуемого. Индекс RI рассчитывается как процент отношения амплитуды диастолического пика к амплитуде систолического пика пульсовой волны. Для оценки эндотелиальной функции измерялось изменение пульсовой волны на фоне эндотелийзависимого стимула ( $\Delta RI$ ). В данном исследовании в качестве такого стимула использовался сальбутамол в дозе 400 мкг в форме дозируемого аэрозольного ингалятора. Оценка  $\Delta RI_{SLB}$  проводилась следующим образом:  $\Delta RI_{SLB} = RI$  до приема сальбутамола –  $RI$  после приема сальбутамола [9].  $\Delta RI < 6$  % свидетельствует об ЭД.

У всех обследуемых лиц рассчитывался индекс массы тела (ИМТ,  $кг / м^2$ ), измерялась окружность талии и бедер, определялись уровни глюкозы и общего холестерина (ОХС) в крови. У части пациентов по показаниям оценивался основной обмен веществ методом непрямой калориметрии с расчетом энергетических трат (метабологграф *Fitmate MED*, Италия).

Все численные данные представлены как  $mean \pm SD$ . Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica 10 for Windows*.

## Результаты и обсуждение

По данным анкетного скрининга наиболее частыми жалобами у работников предприятия были: боли в поясничном и шейном отделах позвоночника, усиливающиеся при физической нагрузке (57 %),



Рис. 1. Основные жалобы обследованных лиц по данным анкетного скрининга ( $n = 188$ )

Figure 1. The most frequent clinical signs according to the questionnaire ( $n = 188$ )

сильный ночной храп (45 %) и снижение остроты зрения (32 %). Жалобы со стороны респираторного тракта, такие как кашель, предъявляли 14 % обследованных лиц, отхождение мокроты чаще по утрам – 13 %, одышка – 6 % (рис. 1).

Активными курильщиками табака являлись 86 (45 %) работников, экс-курильщиками – 60 (31 %) (табл. 1).

У 98 % обследованных  $SpO_2$  был в пределах нормальных значений (95–100 %). У страдающих абдоминальным ожирением III степени ( $n = 3$ ) отмечалось снижение  $SpO_2$  до 92 % ( $93 \pm 1$  %), у 1 из которых выявлен синдром ожирения и гиповентиляции (ФЖЕЛ – 64 %<sub>долж.</sub>).

Повышение уровня  $CO_{ВВ} > 6$  ppm (*parts per million* – число частиц на миллион) и карбоксигемоглобина (СОНб)  $> 0,96$  % было выявлено у 106 (55 %) работников, из них 82 – активные курильщики табака. Превышение  $CO_{ВВ}$  у курящих лиц ( $17,70 \pm 7,15$ ) по сравнению с некурящими ( $3,77 \pm 2,13$  ppm) является статистически значимым ( $p < 0,0001$ ). Также выявлено достоверное различие уровня  $CO_{ВВ}$  у некурящих работников и экс-курильщиков ( $3,77 \pm 2,13$  и  $5,36 \pm 5,0$  ppm соответственно;  $p < 0,05$ ). При со-

**Таблица 1**  
**Демографические и функциональные показатели обследованных работников комбината ( $n = 194$ )**  
**Table 1**  
**Demographic and functional parameters of the plant workers ( $n = 194$ )**

Параметр	Mean $\pm$ SD	Диапазон
Возраст, годы	47,24 $\pm$ 6,75	31–64
Пол, мужчины / женщины	183 / 11	–
Активные курильщики табака, $n$ (%)	86 (45)	–
Экс-курильщики, $n$ (%)	60 (31)	–
$SpO_2$ , %	97,74 $\pm$ 1,18	92–100
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	28,7 $\pm$ 4,80	17–47
Уровень $CO_{ВВ}$ , ppm	10,13 $\pm$ 8,52	0–48
Уровень $NO_{exh}$ , ppb	8,39 $\pm$ 6,61	0–47

Примечание:  $SpO_2$  – насыщение артериальной крови кислородом.

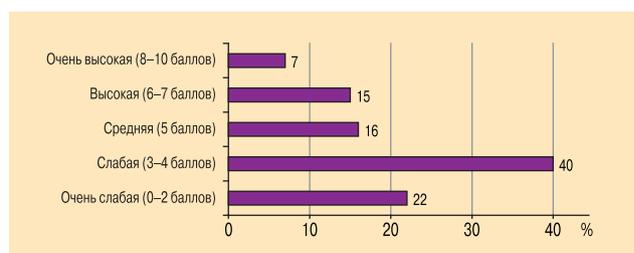


Рис. 2. Степень никотиновой зависимости по опроснику Фагерстрема

Figure 2. Nicotine dependence according to Fagerstrom questionnaire

поставлении уровней  $CO_{ВВ}$ , СОНб и показателей опросника Фагерстрема установлено, что субъективная оценка степени зависимости от никотина самих курящих не коррелирует со значениями концентрации  $CO_{ВВ}$ . Так, по опроснику Фагерстрема 62 % курильщиков определили степень своей никотиновой зависимости как очень слабую (22 %) и слабую (40 %) (рис. 2), а значения  $CO_{ВВ}$  от 6 до 10 ppm ( $8,400 \pm 1,075$  ppm) (легкая степень зависимости) отмечена лишь у 12 %. У 84 % курильщиков уровень  $CO_{ВВ}$  был в диапазоне 11–48 ppm ( $19,0 \pm 6,6$  ppm) (тяжелая степень зависимости).

Уровень  $NO_{exh} > 24$  ppb отмечен у 5 (2,6 %) человек ( $31,80 \pm 8,84$  ppb) (1 ppb – 1 частица газа на 1 млрд частиц воздуха). Наличие бронхиальной астмы в анамнезе было только у одного из них. Повышение содержания  $NO_{exh}$  является наиболее ранним и достоверным маркером воспаления дыхательных путей [10]. Но необходимо учитывать, что на величину  $NO_{exh}$  влияет ряд факторов. Так, у курящих отмечается более низкий уровень  $NO_{exh}$  по сравнению с некурящими и существует тесная связь с числом выкуриваемых сигарет [11]. Однако в данном исследовании четкой связи между концентрацией  $NO_{exh}$  и табакокурением не выявлено ( $r = 0,113$ ;  $p = 0,115$ ).

При анализе спирометрических данных obstructивные нарушения выявлены у 109 (56 %) работников. По степени obstructивных нарушений: у 102 (93,6 %) – obstructия легкой степени, у 7 (6,4 %) – средней тяжести; тяжелой и крайне тяжелой obstructии не выявлено. Подозрение на рестриктивные нарушения при проведении спирометрии было у 2 (1 %) работников, в связи с чем им было назначено бодиплетизмографическое обследование.

Как известно, использование фиксированной величины постбронходилатационного отношения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) / форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) для определения ограничения скорости воздушного потока приводит к гипердиагностике ХОБЛ у пожилых лиц и к гиподиагностике – у лиц до 45 лет [12]. Так, при расчете нижней границы нормы  $ОФВ_1$  / ФЖЕЛ (возраст, пол) были выявлены 3 % работников в возрасте от 39 до 43 лет, у которых  $ОФВ_1$  / ФЖЕЛ был ниже порогового значения, что требует дополнительного обследования и динамического наблюдения для исключения ХОБЛ. В данном исследовании расчет проводился

по формуле:  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  (мужчины) =  $79,401 - 0,185 \times \text{возраст}$ ;  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  (женщины) =  $85,101 - 0,287 \times \text{возраст}$  [13], что позволяет исключить гипо- и гипердиагностику ХОБЛ.

Так, на основании анамнеза, жалоб, клинических данных и результатов спирометрического исследования у 25 (13 %) человек выставлен диагноз ХОБЛ (по критериям GOLD, 2014). Необходимо отметить, что ХОБЛ у них была диагностирована впервые. Пост-бронходилатационный показатель  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  составил  $63,68 \pm 4,98 \%$ . Из них у 5 человек выявлена обратимая обструкция (положительный бронходилатационный тест с сальбутамолом 400 мкг). Средний возраст больных ХОБЛ составил  $50,6 \pm 5,98$  года (мужчин – 25, женщин – 0), анамнез табакокурения выявлен у 25 человек, из них активными курильщиками табака являлись 16 (64 %) человек, экс-курильщиками – 9 (36 %) (табл. 2).

Как известно, оценка степени тяжести ХОБЛ основана на выраженности симптоматики, уровне

**Таблица 2**  
*Демографические и функциональные характеристики больных ХОБЛ (n = 25)*  
**Table 2**  
*Demographic and functional parameters of COPD patients (n = 25)*

Параметр	Mean ± SD	Диапазон
Возраст, годы	50,60 ± 5,98	40–62
Пол, мужчины / женщины	25 / 0	–
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	27,32 ± 4,24	17–34
Активные курильщики табака, n (%)	16 (64)	–
Экс-курильщики, n (%)	9 (36)	–
Никотиновая зависимость (опросник Фагерстрема), баллы	3,75 ± 2,08	1–8
ОФВ <sub>1</sub> , %долж.	90,52 ± 13,05	68–121
ФЖЕЛ, %долж.	114,6 ± 14,37	91–151
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	63,68 ± 4,98	54–70
МОС <sub>75</sub> , %долж.	65,24 ± 13,7	40–100
МОС <sub>50</sub> , %долж.	47,24 ± 13,62	28–87
МОС <sub>25</sub> , %долж.	33,36 ± 10,57	9–54
СОС, %долж.	44,36 ± 10,47	26–69
SpO <sub>2</sub> , %	97,64 ± 1,03	95–99
Уровень СО <sub>вв</sub> , %	12,28 ± 7,90	2–30
Уровень СО <sub>нб</sub> , %	1,96 ± 1,26	0,32–4,80
Уровень NO <sub>ехп</sub> , %	8,96 ± 6,47	1–22
Уровень ОХС в крови, ммоль / л	5,09 ± 1,29	2,8–7,8

Примечание: МОС<sub>25–75</sub> – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25–75 % ФЖЕЛ; СОС – средняя моментная объемная скорость выдоха.

**Таблица 3**  
*Число пациентов в соответствии с комбинированным учетом симптомов и риска обострений ХОБЛ (n = 25)*  
**Table 3**  
*Patients' characterization according to severity of symptoms and risk of COPD exacerbation (n = 25)*

Категория пациентов	Характеристика	Спирометрическая классификация GOLD, стадия	Число обострений в год	mMRC, баллы	CAT, баллы	n (%)
A	Низкий риск, меньше симптомов	I–II	≤ 1	0–1	< 10	17 (68)
B	Низкий риск, больше симптомов	I–II	≤ 1	≥ 2	≥ 10	8 (32)
C	Высокий риск, меньше симптомов	III–IV	≥ 2	0–1	< 10	–
D	Высокий риск, больше симптомов	III–IV	≥ 2	≥ 2	≥ 10	–

Примечание: mMRC – модифицированная шкала одышки (Modified Medical Research Council)

**Таблица 4**  
*Отклонения основных параметров у больных ХОБЛ (n = 25)*

**Table 4**  
*Main parameter abnormalities in COPD patients (n = 25)*

Параметр	n (%)
↑ ИМТ > 30 кг / м <sup>2</sup> (ожирение I степени)	7 (28)
↑ СО <sub>вв</sub> > 5 ppm	18 (72)
↑ СО <sub>нб</sub> > 0,8 %	18 (72)
↑ Индекс ригидности сосудов (Si, м / с)	5 (20)
↑ ЭДА <sub>RI</sub> (sib)	18 (72)
↑ Уровень глюкозы в крови натощак > 5,5 ммоль / л	1 (4)
↑ Уровень ОХС в крови > 5,2 ммоль / л	8 (40) из 20 больных
↑ САД > 139 мм рт. ст.	13 (52)
↑ ДАД > 89 мм рт. ст.	15 (60)

риска будущих обострений, выраженности отклонений спирометрических показателей от нормы и выявлении сопутствующих заболеваний (GOLD, 2014). В данном исследовании для оценки выраженности симптомов у больных ХОБЛ использовался валидизированный вопросник CAT (COPD Assessment Test). Интегральная оценка тяжести ХОБЛ представлена в табл. 3.

Обращает на себя внимание выявление дисфункции эндотелия сосудов у 72 % больных ХОБЛ, повышение уровня ОХС – у 40 % (табл. 4), что свидетельствует о высоком риске у них сердечно-сосудистых осложнений.

### Сердечно-сосудистая система

Оценивая результаты скринингового исследования сердца с помощью системы «Кардиовизор», обследованным (n = 19) рекомендовано проведение углубленного обследования сердечно-сосудистой системы в связи с выявленными нарушениями ритма сердца, признаками гипертрофии левого желудочка. В целом по группе ни у кого из обследованных лиц данных за острую очаговую патологию сердца не выявлено.

У 80 % работников отмечены нормальные значения показателя артериальной ригидности, у 14 % – повышенные, у 6 % – пограничные значения.

**Таблица 5**  
**Характеристика работников в зависимости**  
**от величины SI**  
**Table 5**  
**Stiffness index (SI) in the workers**

Параметр	SI (нормальные значения)	SI (повышен)
СО, ppm	9,0 ± 7,7	13,2 ± 7,1
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	76,2 ± 6,7	73,2 ± 8,3
ОФВ <sub>1</sub> , %	104,0 ± 14,4	98,9 ± 16,0
ЧСС, в минуту	77,6 ± 12,4	78,3 ± 9,7
САД, мм рт. ст.	133,0 ± 13,0	140,0 ± 16,0
ДАД, мм рт. ст.	83,0 ± 9,0	88,0 ± 8,0

Примечание: САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Характеристика работников с нормальным и повышенным значением индекса ригидности представлена в табл. 5.

У большинства обследованных определялась ЭД. Эндотелиальная функция была нарушена у 57 %, нормальная эндотелиальная функция установлена у 35 %; у 8 % выраженность эндотелийзависимой вазодилатации имела пограничные значения.

Следует отметить, что у 6 (3 %) обследованных выявлено повышение индекса ригидности сосудов и нормальная эндотелиальная функция. У 18 человек

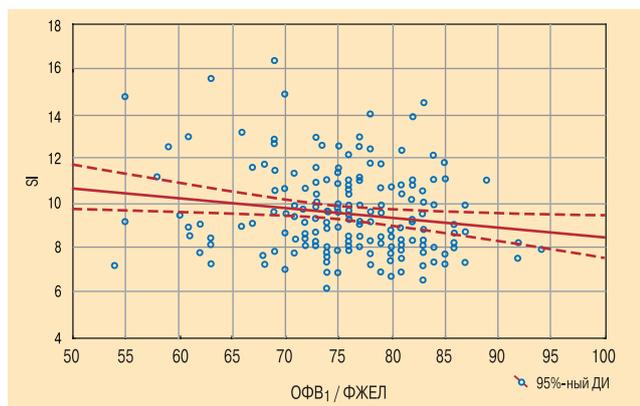


Рис. 3. Корреляционная зависимость SI и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ ( $p < 0,02$ )  
Figure 3. A relationship between SI and FEV<sub>1</sub> / FVC ( $p < 0.02$ )

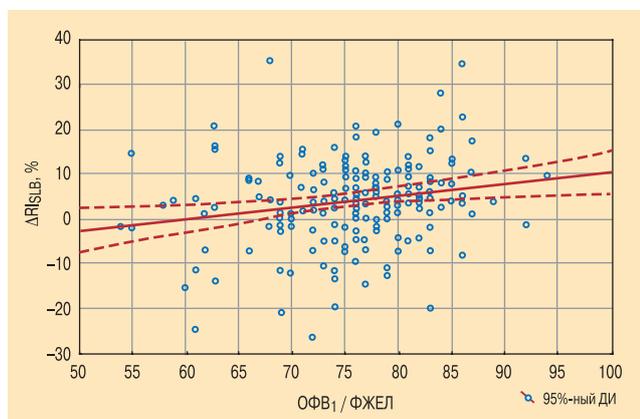


Рис. 4. Корреляционная зависимость  $\Delta RI_{SLB}$  и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ ( $p < 0,01$ )  
Figure 4. A relationship between  $\Delta RI_{SLB}$  and FEV<sub>1</sub> / FVC ( $p < 0.01$ )

отмечались ЭД и повышение индекса ригидности сосудов, у 2 – пограничное значение выраженности эндотелийзависимой вазодилатации и повышение индекса ригидности. У 19 (10 %) работников с нормальным значением индекса ригидности отмечены пограничные значения  $\Delta RI$ . При корреляционном анализе выявлены слабые, но достоверные корреляционные связи между биомеханическими характеристиками сосудистой системы и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ (рис. 3, 4).

Кроме того, слабые, но достоверные корреляционные связи выявлены между индексом SI и концентрацией СО<sub>ВВ</sub> ( $r = 0,20$ ;  $p = 0,005$ ), САД ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ) и ДАД ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,001$ ).

Таким образом, по результатам проведенного исследования показано, что у большинства работников индекс ригидности соответствовал возрастным нормальным значениям. В то же время у большей части обследуемых отмечалась ЭД. Показатели сосудистой биомеханики находились в корреляционной взаимосвязи с состоянием бронхиальной проводимости, величиной системного давления, а также с концентрацией СО<sub>ВВ</sub>.

Использование данного методического подхода позволяет выявить работников с функциональными изменениями сосудистой системы и высоким риском развития сердечно-сосудистых изменений, а также проводить динамическое наблюдение и мониторингирование сосудистых функциональных нарушений.

## Эндокринная система

Избыточная масса тела и ожирение установлены у 78 % работников. У 71 (37 %) обследованного показатель ИМТ составлял  $\geq 30$  кг / м<sup>2</sup>, из них ожирение I степени отмечено в 26,3 %, II степени – в 8,25 % и III степени – в 2,06 % случаев. Признаки абдоминального ожирения диагностированы у 68 (96 %) из 71 пациента, сочетание избыточной массы тела и артериальной гипертензии выявлено у 84 (43 %).

Повышение уровня ОХС в капиллярной крови отмечено у 40 (34 %) из 116 обследованных.

Гипергликемия натощак выявлена у 1,03 % работников, постпрандиальная гипергликемия – у 6,2 %. Эпизоды гипергликемии натощак в прошлом отмечены в 11 случаях. У 2 в анамнезе – диагностированный сахарный диабет 2-го типа, по поводу которого обследованные получают пероральные сахароснижающие препараты.

В 7 случаях по результатам сбора анамнеза и осмотра выявлены клинические признаки гиперфункции щитовидной железы, им назначен контроль гормонального профиля (ТТГ, Т<sub>3св.</sub>, Т<sub>4св.</sub>) и проведение ультразвуковой диагностики с последующей консультацией эндокринолога.

## Заключение

У 34 % обследованных работников промышленного предприятия отмечено сочетание  $\geq 3$  факторов рис-

ка ХНИЗ. Из них наиболее значимыми являются ЭД сосудов (57 %), курение (45 % – активные курильщики), артериальная гипертензия (42 %), ожирение (37 %), высокий уровень ОХС в крови (34 %). Значительно реже выявлялась гипергликемия.

ХОБЛ впервые диагностирована у 13 % обследованных. К сожалению, уровень диагностики ХОБЛ на предприятиях во время профилактических осмотров остается низким и может объясняться рядом причин, среди которых – недооценка самими работниками респираторных жалоб и вследствие этого поздняя обращаемость в медсанчасть, сокрытие жалоб и симптомов больными и низкая распространенность исследования у них ФВД. В группах повышенного риска респираторных заболеваний необходимо активизировать диагностический поиск ХОБЛ. При диагностике ХОБЛ особое место занимает корректность выполнения маневра спирометрии и интерпретации результатов исследования. Для исключения гипо- и гипердиагностики заболевания у молодых людей и лиц пожилого возраста при подозрении на ХОБЛ можно рекомендовать расчет нижней границы нормы ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ (возраст, пол).

Среди сотрудников предприятий, особенно в условиях длительного воздействия факторов экологической агрессии, остается актуальным поиск эффективных методов борьбы с табачной зависимостью и внедрение основ здорового образа жизни.

Показана эффективность широкого использования МКРМЛ (алгоритм и логистика) в организованных коллективах на рабочем месте с целью ранней диагностики ХНИЗ и факторов их риска.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

## Литература

1. <http://www.WHO.int/ru/>
2. Бойцов С.А., Чучалин А.Г., ред. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний: Методические рекомендации. М.; 2013. <http://www.ropniz.ru>
3. Anthonisen N., Skeans M., Wise R. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: A randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
4. Pelkonen M., Notkola I., Tukiainen H. et al. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: A 30 year follow up study among the Finnish cohorts of the seven countries study. *Thorax.* 2001; 56: 703–707.
5. Millasseau S.C., Guigui F.G., Kelly R.P. et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension.* 2000; 36: 952–956.
6. Bramwell J.C., Hill A.V. The velocity of the pulse wave in man. *Proceedings of the Royal Society. London: Ser B.* 1922; 93: 298–306.
7. Korteweg D.J. Über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalles in elastischen Röhren. *Ann. Phys. Chem. (NS).* 1878; 5: 520–537.
8. O'Rourke M.F., Staessen J.A., Vlachopoulos C. et al. Clinical applications of arterial stiffness; Definitions and reference values. *Am. J. Hypert.* 2002; 5: 426–444.

9. Макарова М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
10. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей. М.: Медиа Сфера; 2005.
11. Jones S.L., Kittelson J., Cowan J.O. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 738–743.
12. [www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Jan23.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf)

Поступила 26.03.15

УДК [616.24-036.12+616.12]-07

## References

1. <http://www.WHO.int/ru/>
2. Boytsov S.A., Chuchalin A.G., eds. Prevention of chronic non-infectious diseases. Methodological guidelines. Moscow; 2013. Available at: <http://www.ropniz.ru> (in Russian).
3. Anthonisen N., Skeans M., Wise R. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: A randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
4. Pelkonen M., Notkola I., Tukiainen H. et al. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: A 30 year follow up study among the Finnish cohorts of the seven countries study. *Thorax.* 2001; 56: 703–707.
5. Millasseau S.C., Guigui F.G., Kelly R.P. et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension.* 2000; 36: 952–956.
6. Bramwell J.C., Hill A.V. The velocity of the pulse wave in man. *Proceedings of the Royal Society. London: Ser B.* 1922; 93: 298–306.
7. Korteweg D.J. Über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Schalles in elastischen Röhren. *Ann. Phys. Chem. (NS).* 1878; 5: 520–537.
8. O'Rourke M.F., Staessen J.A., Vlachopoulos C. et al. Clinical applications of arterial stiffness; Definitions and reference values. *Am. J. Hypert.* 2002; 5: 426–444.
9. Makarova M.A. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Diss. Moscow; 2011 (in Russian).
10. Tsyplenkova S.E., Mizernitskiy Yu.L. Clinical significance of exhaled nitric oxide measurement in children with respiratory diseases. Moscow: Media Sfera; 2005 (in Russian).
11. Jones S.L., Kittelson J., Cowan J.O. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 738–743.
12. [www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Jan23.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf)

Received March 26, 2015

UDC [616.24-036.12+616.12]-07

## Информация об авторах

Батын Санжита Зоригтуевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, зав. организационно-методической группой ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: sanjita@rambler.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova\_gala@mail.ru

*Науменко Жанна Константиновна* – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: Naumenko\_janna@mail.ru

*Ермакова Екатерина Александровна* – аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: ermkat@mail.ru

*Штабницкий Василий Андреевич* – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: vashtab@rambler.ru

*Айсанов Заурбек Рамазанович* – д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: pulmo\_fmmba@mail.ru

*Чучалин Александр Григорьевич* – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo\_fmmba@mail.ru

#### Authors information

*Batyn Sanzhita Zorigtuevna*, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Head of Organisational and Methodological Group, Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: sanjita@rambler.ru

*Chernyak Aleksandr Vladimirovich*, PhD, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

*Neklyudova Galina Vasil'evna*, MD, Chief Scientist at Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova\_gala@mail.ru

*Naumenko Zhanna Konstantinovna*, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations, Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: naumenko\_janna@mail.ru

*Ermakova Ekaterina Aleksandrovna*, PhD student at Department of Endocrinology and Diabetology, State Institution «Russian Medical Post-graduate Academy», Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 252-21-04, e-mail: ermkat@mail.ru

*Shtabnitskiy Vasilii Andreevich*, PhD, Assistant Lecturer at Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University», Healthcare Ministry of Russia; Junior Researcher at the Laboratory of Clinical Pharmacology, Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: vashtab@rambler.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.: (495) 465-53-84; e-mail: pulmo\_fmmba@mail.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.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo\_fmmba@mail.ru

---

# Модель мукоцилиарной очистки легких

Г.В.Федорович

ООО "НТМ-Защита": 115201, Москва, Каширское шоссе, 22, корп. 4, стр. 7

## Резюме

При современном уровне понимания процессов очистки воздуха в легких актуальна задача перехода от качественного, словесного описания к построению количественных математических моделей, при помощи которых должны быть описаны как процессы осаждения пыли на стенках бронхов, так и очистка бронхов от осевших частиц. Осаждение частиц наиболее эффективно за счет инерционных эффектов при движении по криволинейным траекториям в самозакрученных вихревых потоках воздуха. Этот механизм, отличающийся тем, что осаждение происходит за несколько циклов вдох-выдох, эффективен для частиц диаметром  $> 1-2$  мкм. Целью конструирования модели очистки легких является проверка соответствия действующих санитарно-гигиенических нормативов современным представлениям о возможностях мукоцилиарной системы. Материалы и методы. Для этого известная морфометрическая модель трахеобронхиального дерева дополнена математической формулировкой задачи о пространственно-временных распределениях потоков секрета в нем. Результаты. По результатам анализа максимальных возможностей мукоцилиарной эскалации оцениваются допустимые значения массовой концентрации пыли в воздухе рабочей зоны, близкие к действующим санитарно-гигиеническим нормативам. Заключение. Продемонстрирована важность учета временных характеристик мукоцилиарной эскалации пыли, осевшей в легких. Установлено существование режима накопления частиц в легких, обусловленного недостатком времени очистки при периодическом пылевом воздействии. Защита временем при таком воздействии должна реализовываться не за счет уменьшения времени рабочей смены, а за счет увеличения интервалов между сменами. Для полноценной очистки легких после вдыхания пылевых частиц диаметром  $< 4$  мкм необходимо несколько суток. Именно таким должен быть интервал между рабочими сменами.

**Ключевые слова:** легкие, мукоцилиарная очистка, осаждение частиц, транспорт частиц, дескриптивное моделирование.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-222-230

# Model of mucociliary clearance of lungs

G.V.Fedorovitch

LLC "NTM-Zashchita": 22, build. 4 / 7, Kashirskoe av., Moscow, 115201, Russia

## Summary

The aim of this study was development of a model of the lung clearance in order to test an accordance of current sanitary regulations to recent view on mucociliary clearance capacity. Methods. We used a statistical morphometric model of the tracheobronchial tree. The model parameters were chosen to fit for experiments on slowly clearance of the lungs from calibrated-size aerosols. Results. The improved model of the tracheobronchial tree permits assessment of the maximal mass transported by the mucociliary escalator. An accumulation phase has been found which is due to a lack of time for the airway clearance in subjects regularly exposed to the air dust. Moreover, dust exposure standardization should consider not only the air pollution level but duration of pollutant air exposure and time intervals between shifts. The latter should be long enough to eliminate dust particles out of deep (in accordance to the particle size) parts of the tracheobronchial tree. Conclusion. These data could be useful for determination of acceptable air pollution and shift work scheduling.

**Key words:** lungs, mucociliary clearance, particle deposition, particle transport, descriptive modeling.

---

Очистка вдыхаемого воздуха от механических примесей осуществляется при взаимодействии ряда механизмов. В монографии [1] выделены и описаны основные из них, непосредственно направленные на элиминацию вредоносных веществ. Наиболее важными являются отложение вдыхаемых частиц в дыхательных путях и мукоцилиарный клиренс осевших частиц. Средний объем суточной вентиляции легких взрослого человека составляет 15–20 тыс. л. Весь этот воздух в кондуктивных отделах трахеобронхиального дерева (ТБД) согревается, увлажняется, очищается от примесей – неорганических и органических частиц животного и растительного происхождения, аэрозолей, пыли и дыма. Воздух, достигающий респираторного отдела ТБД, практически очищен. Нарушения в работе механизма очистки играют немалую (а часто и ведущую) роль в патогенезе многих болезней органов дыхания, поэтому актуальными и чрезвычайно важными являются понимание

этого механизма, развитие методов диагностики состояния и прогнозирование различных эффектов воздействия (включая лечебные) на него.

Существенный прогресс в этой области достигнут в последние десятилетия, в т. ч. в связи с выходом монографии [1], в которой дано практически полное (на современном этапе) описание механизмов осаждения пылевых частиц и их последующего выведения, факторов, влияющих на эти процессы в норме, и патологии. Достигнутый уровень понимания процессов в легких делает актуальной задачу перехода от качественного, словесного описания к построению количественных математических моделей очистки вдыхаемого воздуха от механических примесей. Такие модели необходимы, например, при нормировании пылевых нагрузок на органы дыхания работника, т. е. при определении допустимых уровней суммарной экспозиционной дозы пыли, которую работник вдыхает за период профессиональ-

ного контакта с пылью. Кроме решения прикладных задач, этот переход позволит по-настоящему проникнуть в существо исследуемых процессов и явлений, обеспечит более точный и логически строгий метод анализа. Конструирование адекватных математических моделей позволяет проводить клинические исследования таким образом, чтобы они приводили к значимым выводам, сэкономили время и силы, легко интерпретировались и давали ясные результаты.

Модели процессов оседания частиц на стенках дыхательных путей легких разрабатываются достаточно интенсивно во многих работах [2–4]. По-видимому, наиболее эффективно инерционное осаждение частиц, движущихся по криволинейным траекториям в самозакрученных вихревых потоках воздуха [3]. Определяющим здесь является эффект центробежного выноса аэрозолей на периферию потока воздуха в дыхательных путях. Частицы больших диаметров ( $> 10$  мкм) захватываются в верхних дыхательных путях – трахее, зональных внелегочных бронхах, внутрилегочных субсегментарных бронхах. Частицы диаметром  $> 4$  мкм практически достоверно захватываются до респираторного отдела. Этот механизм, отличающийся тем, что осаждение происходит за несколько циклов «вдох–выдох», эффективен даже для частиц диаметром 1–2 мкм. Только частицы размером  $< 1$  мкм могут проникать в респираторные (альвеолярные) отделы легких, но и для них коэффициент очистки составляет  $> 1$  порядка. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности инерционного осаждения частиц как механизма фильтрации воздуха в легких от пыли.

Основным механизмом очистки самого «фильтра» является мукоцилиарная очистка (выведение, эскалация). Он сводится к движению (вместе с захваченными частицами) слоя трахеобронхиального секрета (ТБС), выстилающего стенки дыхательных путей, по направлению к трахее. Проксимальная мукоцилиарная эскалация в дыхательных путях начинается в терминальных бронхиолах и доходит до гортани.

Целью моделирования очистки легких является проверка соответствия действующих санитарно-гигиенических нормативов современным представлениям о возможностях мукоцилиарной системы. Для этого необходимо решить несколько задач:

- известная морфометрическая модель ТБД Э. Вейбеля должна быть дополнена математической постановкой задачи о пространственно-временных распределениях потоков ТБС в генерациях ТБД;
- необходим анализ максимальных возможностей мукоцилиарной эскалации для оценок допустимых значений массовой концентрации пыли в воздухе рабочей зоны, результаты должны быть сопоставлены с действующими санитарно-гигиеническими нормативами;
- должна быть оценена роль временных характеристик мукоцилиарной эскалации пыли, осевшей в легких, и связанных с этим возможных эффектов накопления частиц в легких, обуслов-

ленных недостатком времени очистки при периодическом пылевом воздействии;

- следует оценить относительную эффективность защиты временем при периодическом пылевом воздействии за счет уменьшения времени рабочей смены или за счет увеличения интервалов между сменами; здесь же определяется интервал между рабочими сменами, необходимый для полноценной очистки легких после вдыхания пылевых частиц в зависимости от их диаметра.

## Материалы и методы

Морфофункциональные и клеточные основы мукоцилиарной системы, ее развитие и регуляция подробно описаны, например, в главах 3 и 5 монографии [1]. Рассмотрим те характеристики строения и физиологические особенности этой системы, которые используются в модели мукоцилиарной очистки легких от осевших пылевых частиц.

### Морфометрическая модель ТБД и ее модификации

Впервые модель ТБД, позволяющая рационально структурировать описание различных отделов дыхательной системы легких, представлена Э. Вейбелем [5]. Модель предполагает последовательное деление каждого дыхательного пути на 2. При этом сохраняется самоподобие (фрактальность) структуры ТБД. Сама по себе эта модель не содержит чего-либо революционного, однако в разделе книги «Геометрия и размеры воздухоносных путей кондуктивной (воздухопроводящей) и транзитной (переходной) зон» прослеживается детальное соответствие данных реальных измерений человеческих легких и их оценок из фрактальной модели.

Количество  $N_i$  ветвей  $i$ -той генерации задается формулой:

$$N_i = 2^i.$$

Бронхи различных порядков, начиная от главного бронха, служащие для проведения воздуха при дыхании, составляют ТБД (*arbor bronchialis*). У человека генерации дыхательных путей (реально – до 19-го порядка) относятся к 4 анатомическим областям (легочным зонам):

- нулевой порядок – трахея;
- бронхиальные ветви (генерации 1–16-го порядков) относятся к кондуктивной (воздухопроводящей) зоне; в них включены бронхи (1–4-й порядок), бронхиолы (4–15-й порядок) и терминальные бронхиолы (16-й порядок);
- после генерации 16-го порядка берут начало транзитная (переходная) и респираторная зоны; их основные отделы представлены респираторными бронхиолами (17–19-й порядок) и альвеолярными ходами; респираторные (дыхательные) бронхиолы играют еще воздухопроводящую роль, а альвеолярные ходы – уже газообменную.

Здесь и далее используются понятия ветвей ТБД и генераций. Каждая генерация представляет собой всю совокупность ветвей ТБД с одинаковым номером деления. Это различие необходимо иметь в виду

при рассмотрении в ТБД потоков воздуха и ТБС. При переходе от одной ветви к другой потоки терпят разрыв (из-за деления каналов), а при переходе от одной генерации к другой — нет, т. к. должно выполняться условие сохранения массы (воздуха или ТБС).

Диаметры  $d_i$  ветвей ТБД различных генераций (во всяком случае бронхи и большая часть бронхиол) удовлетворительно аппроксимируются следующей зависимостью:

$$d_i = d_0 \cdot 2^{-i/3}. \quad (1)$$

Длины ветвей  $l_i$  принимаются равными 3 диаметрам.

Классическая модель Э.Вейбеля позволяет объединить детализированные описания процессов в отдельных каналах ТБД в единую систему, создать картину работы легких как целого органа. Эта модель (с некоторыми модификациями) до настоящего времени используется в качестве основания современной систематизации дыхательных путей легких.

С появлением более точных методов исследования морфометрической структуры ТБД, в частности — компьютерной томографии высокого разрешения, стали развиваться более реалистические модели. Одна из целей — привести структуру модели в соответствие с изображениями реальных легких [6–8]. В этих работах учитывается, что деление ветвей реального ТБД отличается от идеального парного ветвления и, начиная с I поколения — долевых бронхов, появляется трихотомическое деление, а также разветвление в форме неправильной дихотомии (когда дочерние бронхи существенно различаются в диаметре). В отличие от симметричной модели Э.Вейбеля, более реалистическая статистическая модель [9] асимметрична и присваивает рекуррентный индекс, длину и диаметр индивидуально для каждой генерации ТБД.

Помимо внутренних причин — стремления к построению все более реалистических моделей, переход к асимметричным статистическим моделям позволяет лучше описывать измеряемые характеристики легких — динамическое сопротивление легких и эластичность легочной ткани [10]. Кроме того, с использованием таких моделей в работах [11, 12] описан наблюдаемый эффект аномально длительного ( $> 1$  суток) удержания ингалированных частиц. В упомянутой работе [10] даны параметры модели, подобранные для максимального соответствия модельного ТБД с реальной анатомической структурой (*image-assisted modeling*). Данные из этой работы по средним значениям диаметров ветвей различных генераций ТБД приведены точками на рис. 1.

Видно, что с помощью зависимости (1) с  $d_0 = 1,4$  см неплохо описываются результаты моделирования вплоть до 11-й генерации, т. е. бронхи и большая часть бронхиол. При этом диаметры терминальных бронхиол в  $\approx 2$  раза занижены по сравнению с данными статистической модели [10]. Для первоначальных оценок соотношение (1) можно использовать и для  $i > 11$ , при необходимости диаметры

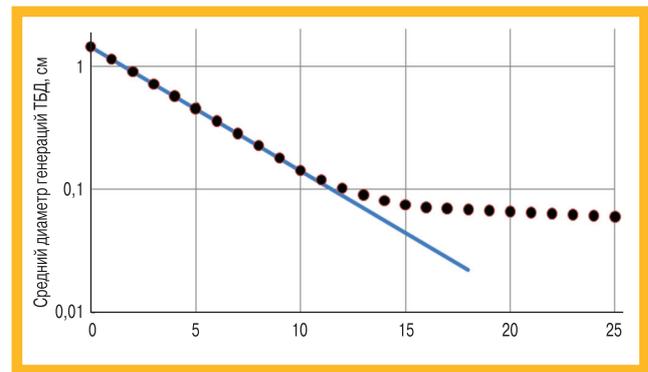


Рис. 1. Интерполяция данных по диаметрам первых 11 генераций зависимостью (1)

Figure 1. Interpolation of the airway diameter data to 11 bronchial generations

ветвей в этой части ТБД следует уточнять в соответствии с [10].

Если морфометрическую модель предполагается использовать для описания очистки легких от осевших частиц пыли, то значимым представляется введение в эту модель характеристик механизмов очистки. В число последних входят 2 важнейших — скорости производства и скорости эскалации ТБС в различных отделах ТБД.

#### Данные о мукоцилиарной эскалации в легких человека

Непрерывный покров ТБС состоит из свободно переплетенных гликопротеиновых нитей и транспортируется на кончиках ресничек. ТБС секретируется бокаловидными клетками, его движение вызывается скоординированными мерцательными колебаниями эпителиальных ресничек. Реснитчатые (цилиарные) клетки рассеяны среди клеток Клара, эпителиальных серозных клеток, К-клеток, глобул лейкоцитов и редких базальных клеток. Реснички колеблются в менее вязкой жидкости, которая, как полагают, состоит из сыворотки трансудата и выделений из клеток Клара.

Общий объем ТБС, который вырабатывается (и выводится) в легких, составляет величину  $Y \approx 10$  мл в сутки ( $10^{-4}$  см<sup>3</sup> / с), однако в результате как острых, так и длительных хронических воспалительных отеков слизистой оболочки и других процессов нарушения слизиобразования в легких, этот объем может возрастать в  $\leq 10$  раз — до  $Y_{max} \approx 100$  мл в сутки ( $10^{-3}$  см<sup>3</sup> / с). Наблюдается общая закономерность: от главных (проксимальных) бронхов к мелким (дистальным) бронхам снижается количество желез, бокаловидных клеток [1]. Можно предположить, что с этим связано снижение производства ТБС с ростом номера генерации.

В каждой из цилиарных клеток, осуществляющих мукоцилиарную эскалацию, содержится  $\approx 200$  ресничек. Они совершают 230–260 колебательных движений в минуту ( $\approx 4$  в секунду). Длина ресничек  $\approx 7$  мкм ( $7 \cdot 10^{-4}$  см) приблизительно равна толщине слоя ТБС. Произведение длины на частоту дает оценку характерной скорости мукоцилиарной эскалации  $\approx 3 \cdot 10^{-3}$  см / с ( $\approx 2$  мм / мин). Характерное

время выведения осевших частиц составляет часы (до 1 суток). Это средняя величина по ТБД.

Скорость эскалации ТБС в различных частях ТБД различна. Выше всего она в трахее. В бронхах респираторного отдела она снижается на порядок. Это связано с различиями функций этих отделов: крупные бронхи выполняют роль воздухопроводения, а мелкие обеспечивают (подобно насосам) поток воздуха. Соответственно, от главных (проксимальных) бронхов к мелким (дистальным) бронхам снижается высота эпителия, но увеличивается количество мышечных волокон.

По техническим причинам непосредственному наблюдению доступен только верхний отдел (трахея) легких [13–16].

В экспериментах с использованием различной техники получены значения скорости эскалации ТБС в трахее в диапазоне от 3,6 до 21,5 мм / мин:

- по данным о движении радиоактивных частиц в трахее [13]: 12 мм / мин  $\approx 2 \cdot 10^{-2}$  см / с;
- аналогичные измерения с ингаляцией радиоактивных частиц и последующим отслеживанием по изображению, даваемому  $\gamma$ -камерой [14]: 5,5 мм / мин  $\approx 10^{-2}$  см / с. В работе [14] отслеживались движение частиц в главных бронхах. В них скорость снижается почти в 2 раза – до 2,4 мм / мин ( $\approx 4 \cdot 10^{-3}$  см / с);
- интерпретация результатов с ингаляцией и последующей очисткой легких [15]. В трахее скорость может меняться в пределах 1,7–8,1 мм / мин  $\approx 0,3$ – $1,3 \cdot 10^{-4}$  см / с. В использованной модели предполагалось снижение этой скорости на  $\approx 3$  порядка в терминальных бронхиолах.

Заключения по мукоцилиарной эскалации в дистальных отделах легких человека – результат решения обратной задачи как по скорости производства ТБС, так и по скорости ее выведения. Наблюдения здесь единичны [16]. Общие закономерности аналогичны наблюдаемым для производства ТБС: эффективность работы ресничек цилиарного аппарата, определяющая скорость транспорта, снижается от проксимальных отделов дыхательных путей к дистальным. Эти утверждения подтверждаются изучением анатомических особенностей ТБД: чем дистальнее, тем реснички клеток короче и реже. Наибольших размеров и плотности они достигают в больших воздушных путях [1].

Основным источником данных для построения моделей мукоцилиарной эскалации являются ингаляционные эксперименты. Анализ результатов таких экспериментов позволил наработать некоторые представления, успешно использующиеся для объяснения основных особенностей мукоцилиарной эскалации. Следует отметить модель, предложенную в [11] и развитую в работах [12, 17]. В [17] приводятся подробные данные по скоростям движения ТБС в дистальных отделах ТБД. Эти данные приведены на рис. 2 (точки).

Использовалась статистическая морфометрическая модель ТБД. Параметры модели подбирались для наилучшего согласования с экспериментами по

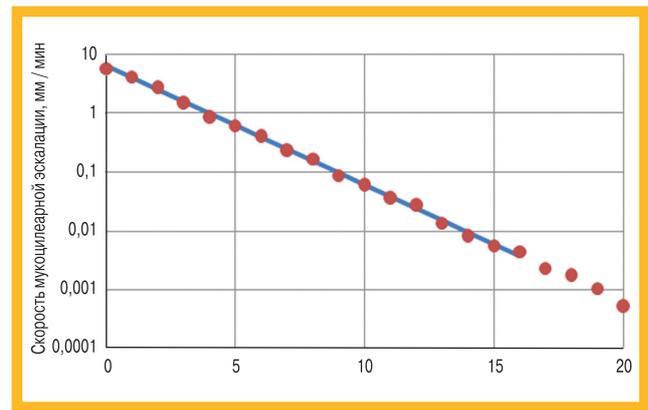


Рис. 2. Распределение скоростей по поколениям ТБД  
Figure 2. Flow distribution in bronchial tree

медленной очистке легких от аэрозолей калиброванных размеров. Детерминистская модель [18] приводит к близким результатам (сплошная линия на графике). Они хорошо интерполируются зависимостью:

$$v_i = v_0 \cdot 2^{-2i/3}. \quad (2)$$

По данным [11] для трахеи принимается величина скорости эскалации  $v_0 = 6,3$  мм / мин ( $\approx 10^{-2}$  см / с).

#### Дополнение модели Э.Вейбеля описанием потоков ТБС

Для оценок мукоцилиарных потоков в ветвях различной генерации ТБД стоит использовать балансные соображения и некоторые достаточно правдоподобные предположения относительно параметров, определяющих их величину. Обозначим через  $J_i$  объемный поток ТБС на выходе из канала  $i$ -той генерации. Очевидно, что:

$$J_i = 2 \cdot J_{i+1} + S_i \cdot \gamma_i, \quad (3)$$

где  $S_i = \pi \cdot d_i \cdot l_i$  – площадь внутренней поверхности канала  $i$ -той генерации;  $l_i \approx 3 \cdot d_i$  – длина канала (в 3 раза больше диаметра, как и в [5]);  $\gamma_i$  – удельная (на единицу площади) скорость производства ТБС в канале  $i$ -той генерации.

На выходе из ТБД суммарный объемный поток ТБС равен его суммарной продукции в ТБД:  $J_0 \approx 10^{-3} - 10^{-4}$  см<sup>3</sup> / с. Площадь  $S_i$  внутренней поверхности канала в рамках предположения (1) записывается в виде:

$$S_i = S_0 \cdot 2^{-2i/3}, \quad (4)$$

где  $S_0 \approx 20$  см<sup>2</sup> – площадь внутренней поверхности нулевой ветви ТБД (трахеи).

Если задаться какой-либо моделью изменения (с номером генерации  $i$ ) производства ТБС  $\gamma_i$ , то формулу (3) можно рассматривать как рекуррентное соотношение и последовательно определять потоки в генерациях с возрастающими номерами:

$$J_{i+1} = (J_i - S_i \cdot \gamma_i) / 2. \quad (5)$$

Решение уравнения (5) следует искать в виде:

$$J_i = J_0 \cdot K_i \cdot 2^{-i}. \quad (6)$$

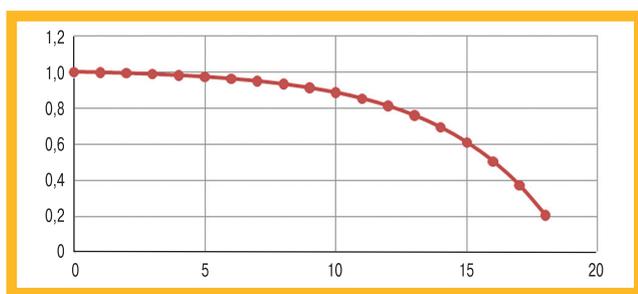


Рис. 3. Распределение высоты слоя ТБС по поколениям ТБД  
Figure 3. Distribution of bronchial mucus thickness in bronchial tree

Если предположить постоянство производства ТБС во всех поколениях:  $\gamma_i = const = \gamma$ , то с учетом дополнительного условия существования генерации с номером  $i = I$ , после которой ТБС не выделяется ( $K_{I+1} = 0$ ), для коэффициента  $K_i$  имеем:

$$K_i = (2^{(1+D)/3} - 2^{i/3}) / (2^{(1+D)/3} - 1). \quad (7)$$

Рассмотрим вопрос о том, что в модель распределения потоков ТБС по поколениям ТБД вносят данные об их скоростях (см. рис. 2). Если принять толщину слоя ТБС в  $i$ -той генерации ТБД  $= h_i$ , то для обеспечения потока  $J_i$  на выходе из этой генерации необходима скорость, определяемая уравнением:

$$J_i = \pi \cdot d_i \cdot h_i \cdot v_i. \quad (8)$$

Принимая распределение скоростей (2) по ветвям ТБД, можно оценить толщину  $h_i$  слоя ТБС. Подставляя в (8) зависимости (1), (2), (6), получим:

$$h_i = h_0 \cdot K_i, \quad (9)$$

где под  $h_0 \approx 7$  мкм ( $7 \cdot 10^{-4}$  см) подразумевается высота слоя ТБС в трахее. Это соотношение придает конкретный смысл эмпирически введенному коэффициенту  $K_i$ : с его помощью описывается распределение высоты слоя ТБС по поколениям ТБД. Это распределение дано на рис. 3. Распределение согласуется с отмеченной анатомической особенностью — убывание высоты слоя ТБС при переходе от проксимальных к дистальным отделам ТБД. Высота слоя ТБС меняется в  $\leq 2$  раза на уровне терминальных бронхиол. Приблизительно такое убывание толщины слоя ТБС отмечено в главе 3 монографии [1].

С помощью приведенных характеристик механизма мукоцилиарной эскалации даются достаточно адекватные оценки реальных потоков ТБС. Например, на выходе из нулевой генерации ТБД (трахеи) скорость оценивается при использовании данных непосредственных измерений [11]:

$$v_0 \approx 6 \text{ мм / мин} = 10^{-2} \text{ см / с}.$$

Принимая диаметр  $d_0 \approx 1,4$  см и толщину слоя  $h_0 \approx 7 \cdot 10^{-4}$  см, получим оценку потока  $J_0 \approx 3 \cdot 10^{-5}$  см<sup>3</sup> / с ( $\approx 3$  мл в сутки). Этот результат по порядку согласуется с приведенными средними значениями для здорового человека. Возможный диапазон изменения скорости  $v_0 \leq 21,5$  мм / мин приводит к соответствующей оценке потока  $J(0) \approx 10^{-4}$  см<sup>3</sup> / с (10 мл в сутки).

Если объединить соотношения (6), (8), то при помощи дополненной модели Э.Вейбеля оценивается максимально возможный массоперенос в системе мукоцилиарной очистки отдельных ветвей ТБД различных генераций. Если учесть, что количество ветвей  $i$ -той генерации равно  $2^i$ , то распределение возможной интенсивности очистки  $J_i \cdot 2^i$  будет следующим:

$$J_i \cdot 2^i = J_0 \cdot K_i. \quad (10)$$

Решающим будет предположение, что масса частиц, выносимых с потоком ТБС, не может превосходить величины самого потока. Плотность ТБС практически не отличается от плотности воды (1 г / см<sup>3</sup>), что делает несложным пересчет потока  $J_i$  в массу  $Y_i$  частиц, выносимых из  $i$ -той генерации. Соответствующий результат приведен в табл. 1.

Предполагается, что на выходе из ТБД массовый поток составит:  $Y_0 \approx 10$  г в сутки. Напряжение системы мукоцилиарной очистки может привести к десятикратному увеличению этого потока, однако такое напряжение не может быть постоянным.

### Результаты по интегральным возможностям осаждения и очистки

Рассмотрим вопросы нормирования пылевой нагрузки, связанные с интегральными по времени возможностями массопереноса при мукоцилиарной эскалации. Введем несколько дополнительных параметров, характеризующих осаждение и очистку легких от пыли. Один из таких параметров — объем легочной вентиляции  $U$ . Следует иметь в виду, что дыхание воздухом с повышенным содержанием пыли происходит, как правило, в течение 1 рабочей смены, в то время как очистка легких продолжается круглосуточно. Поэтому для оценки осаждения пылевых частиц целесообразно использовать объемы легочной вентиляции  $U$ , отнесенные к периоду работы: в случаях, сопровождающихся незначительным физическим напряжением,  $U_{min} \approx 7$  м<sup>3</sup>, а при больших физических усилиях величина  $U$  может вырасти на порядок — до  $U_{max} \approx 70$  м<sup>3</sup> [19]. Эти величины зависят от продолжительности рабочей

Таблица 1  
Предельная масса частиц, выносимых из  $i$ -той генерации ТБД при мукоцилиарной эскалации  
Table 1  
Critical mass of particles eliminated via mucociliary escalator according to a bronchial generation

$i$	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
$Y_i$ , г в сутки	9,49	9,33	9,12	8,86	8,53	8,12	7,59	6,94	6,11	5,06	3,75	2,09

смены (8 ч) и должны быть скорректированы при использовании т. н. защиты временем [20].

Для расчета пылевой нагрузки целесообразно принять интенсивность дыхания, соответствующей максимальному значению:  $U = U_{max}$ . Если в воздухе рабочей зоны содержатся пылевые частицы с массовой концентрацией  $\mu$ , то их масса в суточном объеме дыхания равна  $\mu \cdot U_{max}$ .

При расчете возможностей мукоцилиарной очистки легких от осевших частиц следует учитывать место их оседания в ТБД. Оно зависит от размера частиц, соответствующие результаты можно найти в [3] (табл. 2). Даны номера генерации ТБД (2-я колонка табл. 2) в которых преимущественно оседают частицы с заданным диаметром (1-я колонка табл. 2).

В 3-й колонке табл. 2 приведены значения коэффициентов  $K_{max}$ , определяющих распределение по генерациям ТБД возможной интенсивности очистки, согласно формуле (7). Приравнивая массы осевших и выведенных из легких частиц, получим оценку допустимой массовой концентрации пыли в воздухе рабочей зоны, т. е. концентрации, не превосходящей возможностей системы массопереноса при мукоцилиарной очистке легких:

$$\mu = J_o \cdot K_{max} / U_{max_o}. \quad (11)$$

Эти величины приведены в 4-й колонке табл. 2, а в 5-й колонке – счетные концентрации частиц, рассчитанные в предположении, что их плотность соответствует плотности кварцевой или антрацитовый пыли ( $\approx 3 \text{ г / см}^3$ ).

Видно, что различия в местах оседания пыли приводят к серьезным различиям допустимых счетных концентраций, однако оказывают значительно меньшее ( $\leq 2$  раза) влияние на допустимую массовую концентрацию.

При использовании этих данных в целях нормирования предельно допустимой концентрации (ПДК) пылевой нагрузки необходимо ввести гигиенический запас ( $\approx 10$ ) для слабофиброгенных пылевых частиц и  $\approx 50$  – для высокофиброгенной пыли [20]. Как видно из табл. 2, результат будет различен для пылевых частиц разного диаметра: для слабофиброгенных частиц диаметром 1 мкм

**Таблица 2**  
**Допустимые массовые ( $\mu$ ) и счетные ( $n$ ) концентрации частиц в воздухе рабочей зоны**

**Table 2**  
**Permissible mass ( $\mu$ ) and numerical ( $n$ ) air concentrations of particles in the workplace**

Диаметр, мкм	$i_{max}$	$K_{max}$	$\mu$ , мг / м <sup>3</sup>	$n$ , 1 / см <sup>3</sup>
1	16	0,51	21,7	$1,38 \cdot 10^4$
2	15	0,61	26,2	$2,08 \cdot 10^3$
4	14	0,69	29,7	$2,96 \cdot 10^2$
6	12	0,81	34,8	$1,03 \cdot 10^2$
10	10	0,89	38,0	$2,42 \cdot 10^1$
20	5	0,97	41,7	$3,32 \cdot 10^0$
40	0	1,00	42,9	$4,26 \cdot 10^{-1}$

ПДК  $\approx 2 \text{ мг / м}^3$ , для частиц диаметром 10–20 мкм ПДК  $\approx 4 \text{ мг / м}^3$ ; для высокофиброгенных частиц – 0,4 и 0,8 мг / м<sup>3</sup> соответственно.

Если фактическая пылевая нагрузка не превышает контрольный уровень, условия труда считаются допустимыми, т. е. продолжение работы в этих условиях считается безопасным. При превышении контрольных пылевых нагрузок рекомендуется использовать «защиту временем» [20].

Надо сказать, что это общепринятая, но слишком поверхностная оценка. Здесь не учитывается реально важный фактор – временные характеристики мукоцилиарной очистки легких; этот вопрос будет рассмотрен далее.

### Роль временных характеристик процессов мукоцилиарной эскалации пыли

**Постановка и решение задачи.** При описании потока  $j(x, t)$  мукоцилиарной эскалации как произведение скорости  $v(x)$  на плотность  $n(x, t)$  под последней понимается количество частиц пыли, приходящееся на единицу длины соответствующей генерации ТБД;  $x$  – координата вдоль генераций ТБД, отсчитываемая от его начала (гортани),  $t$  – время. В явном виде используется преимущество рассмотрения генераций вместо ветвей ТБД. Генерация представляет собой всю совокупность ветвей ТБД с одинаковым номером деления. Если следить за потоком частиц вдоль ветвей ТБД, он будет терпеть разрывы (меняться примерно вдвое) в местах деления. При отношении потока к генерации он будет непрерывен. Уравнение непрерывности будет иметь вид:

$$\frac{\partial n}{\partial t} - \frac{\partial vn}{\partial x} = q(x, t). \quad (12)$$

Через  $q(x, t)$  обозначена плотность (на единицу длины генерации) осаждения (в единицу времени) пылевых частиц на внутреннюю поверхность ТБД; т. к. осаждение происходит быстро (за несколько циклов вдох–выдох) по сравнению с очисткой легких, плотность осаждения можно факторизовать, полагая, что

$$q(x, t) = Q(x) \cdot H(t). \quad (13)$$

Функцией  $H(t)$  описана временная зависимость поступления пылевых частиц в легкие, а  $Q(x)$  – распределение осевших частиц вдоль генераций ТБД. Оно непосредственно связано с найденной в [3] вероятностью осаждения  $P_i$  частиц в генерациях ТБД через скорость воздухообмена в легких  $U$  и концентрацию частиц  $R$  во вдыхаемом воздухе:

$$Q(x) = U \cdot R \cdot P_i / l_i. \quad (14)$$

Входящая в уравнение (12) скорость мукоцилиарной эскалации в генерациях ТБД определяется зависимостью (2).

Решение уравнения (12) для естественных граничных условий ( $n \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow -\infty$ ) имеет вид:

$$n(\vartheta, t) = \frac{1}{v(x)} \int_0^\infty q(\vartheta + u, t - u) \cdot v(\vartheta + u) du. \quad (15)$$

Здесь переменная

$$\vartheta(x) = \int_0^x dx/v(x) \quad (16)$$

соответствует времени, необходимому для эскалации частиц с глубины  $x$  в ТБД.

Решение (15) задачи о динамике мукоцилиарной очистки легких позволяет провести оценки параметров эскалации в нескольких практически важных случаях.

### Примеры

Рассмотрим динамику выведения частиц, ингалированных в течение короткого (по сравнению с характерным временем выведения осевших частиц времени  $T_0$ ) в этом случае можно записать выходящий из ТБД (при  $x = 0$ ) поток осевших частиц в виде:

$$j(x=0, t) = T_0 UR[v(x) \cdot P_i/l_i]_{x=x(t)}. \quad (17)$$

Содержимое квадратных скобок в этом соотношении берется при  $x$ , задаваемом как функция времени, согласно (16). Результаты расчетов временной зависимости выноса частиц различных диаметров приведены на рис. 4.

Как и следовало ожидать, частицы больших диаметров (10–20 мкм), оседающие в проксимальных отделах ТБД (генерации с номером  $i = 6–11$ ), в которых скорость мукоцилиарной эскалации достаточно велика ( $v = 10^{-3}–10^{-4}$  см / с), выносятся за первые 5–9 ч. На временной зависимости потока прослеживается ясно выраженный максимум. Более мелкие частицы (диаметром 1–4 мкм) выносятся гораздо медленнее ( $\geq 1$  сутки), а временная зависимость потока спадает монотонно.

Решение (17) сохраняет число пылевых частиц: суммарное количество вышедших частиц равно количеству ингалированных частиц.

Рассмотрим возможность накопления частиц в легких при периодическом пылевом воздействии. Этот эффект обусловлен тем, что частицы диаметром  $< 4$  мкм оседают в столь глубоких отделах ТБД, что не успевают вывестись к началу следующей смены. Часть таких «застрявших» частиц может быть довольно значительной. Результат такого накопления характеризуется средним числом частиц в легких.

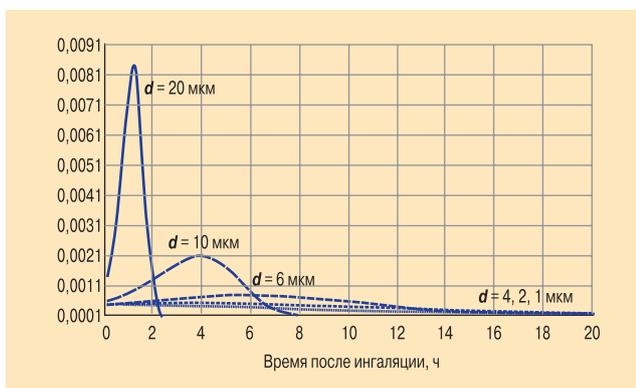


Рис. 4. Зависимость от времени  $t$  потока частиц на выходе из ТБД, ч  
Figure 4. Time dependence of outlet particle flow in the proximal airways

Таблица 3  
Среднее время выхода для частиц различных диаметров  
Table 3  
Mean elimination time for particles with different size

Диаметр, мкм	1	2	4	6	10	20
$\langle \vartheta \rangle$ , ч	27,7	23,7	12,3	7,4	3,6	1,1

При использовании решения (15) уравнения (12), после интегрирования по поколениям ТБД можно определить полное количество  $N(t)$  частиц в легких:

$$N(t) = \int_0^\infty d\vartheta v(\vartheta) Q(\vartheta) \int_0^\vartheta d\tau H(t - \tau). \quad (18)$$

Для периодического пылевого воздействия временная зависимость оседания частиц  $H(t)$  представляет собой меандр из прямоугольных импульсов, длительностью  $t_0$  (1 рабочая смена) и периодичностью  $t_1$  (1 сутки). Результат (18) — функция времени, колеблющаяся с периодом 1 сутки вокруг некоторого среднего значения  $\langle N \rangle$ . Последнее можно оценить достаточно строго:

$$\langle N \rangle = \langle H \rangle \cdot U \cdot R \cdot \langle \vartheta \rangle. \quad (19)$$

Здесь среднее время выхода  $\langle \vartheta \rangle$  определяется распределением вероятностей осаждения частиц соответствующего диаметра:

$$\langle \vartheta \rangle = \sum P_i \cdot v_i. \quad (20)$$

Соотношение (19) достаточно наглядно интерпретируется: среднее количество пылевых частиц в легких равно их числу в объеме воздуха, соответствующем легочному воздухообмену за среднее время выхода  $\langle \vartheta \rangle$ .

Среднее время выхода для частиц различных диаметров приведено в табл. 3.

Полученные значения среднего времени выхода вполне согласуются с результатами по временной зависимости выходного потока для приведенных различных режимов ингаляции.

Применительно к проблеме нормирования пылевой нагрузки и планирования мероприятий по «защите временем» работника [20] необходимо учитывать не только массу пыли во вдыхаемом воздухе, но и структуру цикла — время работы с вдыханием запыленного воздуха и длительность перерыва между рабочими сменами. Последний должен быть достаточным для вывода осевших пылевых частиц из самых глубоких (в зависимости от диаметра частиц) областей ТБД.

### Заключение

При рассмотрении эффективности мукоцилиарной очистки легких от осевших пылевых частиц можно сделать следующие выводы:

- предложено дополнение морфометрической модели ТБД — включение в нее описания механизма мукоцилиарной эскалации ТБС. Параметры

эскалации выбраны с учетом последних результатов по:

- совмещению моделей ТБД с томографическими изображениями реальных легких;
- моделированию реологических характеристик легких (динамическое сопротивление и эластичность легочной ткани);
- ингаляционным экспериментам;
- расширенная морфометрическая модель ТБД позволяет определить максимально возможный массоперенос при мукоцилиарной эскалации. Отсюда непосредственно следует оценка количества пыли в воздухе, вдыхание которой не приводит к перенапряжению системы мукоцилиарной очистки легких. Результаты такой оценки оказываются близки к действующим санитарно-гигиеническим нормативам допустимых значений массовой концентрации пыли в воздухе рабочей зоны;
- в расширенной модели возможна постановка краевой задачи (формулировка дифференциального уравнения и определение граничных условий) для потока ТБС в генерациях ТБД. При решении этой задачи выявлена важность учета временных характеристик мукоцилиарной эскалации пыли, осевшей в легких. Установлено существование режима накопления частиц в легких, обусловленного недостатком времени очистки при периодическом пылевом воздействии;
- защита временем при периодическом пылевом воздействии должна проводиться не за счет уменьшения времени рабочей смены, а за счет увеличения интервалов между сменами. Например, для полноценной очистки легких после вдыхания пылевых частиц диаметром < 4 мкм необходимо порядка нескольких суток. Именно таким должен быть интервал между рабочими сменами.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

## Литература

1. Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Бином; 2008.
2. Федоров С.Ю., Никаноров Б., Хадарцев А. и др. К математическому и физическому моделированию процесса ингаляции в системе ингалятор-респираторный тракт. *Пульмонология*. 1995; 3: 20–27.
3. Федорович Г.В. Роль инерционного механизма в процессе очистки воздуха в легких от аэрозольных частиц. *Пульмонология*. 2013; 2: 114–118.
4. Авдеев С.Н. Устройство доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. *Русский медицинский журнал: Пульмонология. Аллергология*. 2002; 10 (5): 255–261.
5. Weibel E.R. Morphometry of the human lung. New-York: Academic Press. 1963.
6. Hofmann W., Mainelis G., Mohamed A. et al. Modeling approaches in current lung dosimetry models. *Environ. Intern.* 1996; 22 (Suppl. 1): S965–S976.

7. Morphometry H.K of airways. Handbook of physiology. *Am. Physiol. Soc.* 1986. Chap. 7.
8. Gemci T., Ponyavin V., Chen Y. et al. Computational model of airflow in upper 17 generations of human respiratory tract. *Biomechanics*. 2008; 41: 2047–2054.
9. Kitaoka H., Takaki R., Suki B. A three-dimensional model of the human airway tree. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 2207–2217.
10. Tgavalekos N., Venegas J.G., Suki B. et al. Relation between structure, function, and imaging in a three-dimensional model of the lung. *Ann. Biomed. Engineer.* 2003; 31: 363–373.
11. Hofmann W., Sturm R., Asgharian B. Stochastic simulation of particle clearance in human bronchial airways, *J. Aerosol Sci.* 2001; 32 (Suppl.): S807–S808.
12. Sturm R., Hofmann W., Scheuch G. et al. Particle clearance in human bronchial airways: Comparison of stochastic model predictions with experimental data. *Ann. Occup. Hyg.* 2002; 46 (Suppl.): S329–S333.
13. Lippmann M., Yeates D.B., Albert R.E. Deposition, retention, and clearance of inhaled particles. *Br. J. Industr. Med.* 1980; 37: 337–362.
14. Foster W.M., Langenback E.G., Bergofsky E.H. Lung mucociliary function in man. *Ann. Occup. Hyg.* 1982; 26: 227–244.
15. Yeates D.B., Gerrity T.R., Garrard C.S. Characteristics of tracheobronchial deposition and clearance in man. *Ann. Occup. Hyg.* 1982; 26: 245–257.
16. Yeates D.B., Pitt B.R., Spector D.M. et al. Coordination of mucociliary transport in human trachea and intrapulmonary airways. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exercise Physiol.* 1981; 51: 1057–1064.
17. Sturm R., Hofmann W., Scheuch G. et al. Particle Clearance in human bronchial airways: Comparison of stochastic model predictions with experimental data. *Ann. Occup. Hyg.* 2002; 46 (Suppl. 1): 329–333.
18. Lee P.S., Gerrity T.R., Hass F.J. et al. A model for tracheobronchial clearance of inhaled particles in man and a comparison with data. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1979; 26: 624–630.
19. Бреслав И.С., Исаев Г.Г., ред. Физиология дыхания. СПб: Наука; 1994.
20. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р 2.2.2006-05. М.: Минздрав России; 2005.

Поступила 14.01.15  
УДК 616.233-092

## References

1. Kobylyanskiy V.I. Mucociliary system. Basic and practical aspects. Moscow: Binom; 2008 (in Russian).
2. Fedorov S.Yu., Nikanorov B., Khadartsev A. et al. About mathematic and physical modelling of inhalation through an inhaler and the airways. *Pul'monologiya*. 1995; 3: 20–27 (in Russian).
3. Fedorovich G.V. A role of inertial mechanism for airway clearance of aerosol particles. *Pul'monologiya*. 2013; 2: 114–118 (in Russian).
4. Avdeev S.N. Inhalation drug delivery devices used for treatment of the airway diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal: Pul'monologiya. Allergologiya*. 2002; 10 (5): 255–261 (in Russian).
5. Weibel E.R. Morphometry of the human lung. New-York: Academic Press. 1963.

6. Hofmann W., Mainelis G., Mohamed A. et al. Modeling approaches in current lung dosimetry models. *Environ. Intern.* 1996; 22 (Suppl. 1): S965–S976.
7. Morphometry H.K of airways. Handbook of physiology. *Am. Physiol. Soc.* 1986. Chap. 7.
8. Gemci T., Ponyavin V., Chen Y. et al. Computational model of airflow in upper 17 generations of human respiratory tract. *Biomechanics.* 2008; 41: 2047–2054.
9. Kitaoka H., Takaki R., Suki B. A three-dimensional model of the human airway tree. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 2207–2217.
10. Tgavalekos N., Venegas J.G., Suki B. et al. Relation between structure, function, and imaging in a three-dimensional model of the lung. *Ann. Biomed. Engineer.* 2003; 31: 363–373.
11. Hofmann W., Sturm R., Asgharian B. Stochastic simulation of particle clearance in human bronchial airways. *J. Aerosol Sci.* 2001; 32 (Suppl.): S807–S808.
12. Sturm R., Hofmann W., Scheuch G. et al. Particle clearance in human bronchial airways: Comparison of stochastic model predictions with experimental data. *Ann. Occup. Hyg.* 2002; 46 (Suppl.): S329–S333.
13. Lippmann M., Yeates D.B., Albert R.E. Deposition, retention, and clearance of inhaled particles. *Br. J. Industr. Med.* 1980; 37: 337–362.
14. Foster W.M., Langenback E.G., Bergofsky E.H. Lung mucociliary function in man. *Ann. Occup. Hyg.* 1982; 26: 227–244.
15. Yeates D.B., Gerrity T.R., Garrard C.S. Characteristics of tracheobronchial deposition and clearance in man. *Ann. Occup. Hyg.* 1982; 26, 245–257.
16. Yeates D.B., Pitt B.R., Spector D.M. et al. Coordination of mucociliary transport in human trachea and intrapulmonary airways. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exercise Physiol.* 1981; 51: 1057–1064.
17. Sturm R., Hofmann W., Scheuch G. et al. Particle Clearance in human bronchial airways: Comparison of stochastic model predictions with experimental data. *Ann. Occup. Hyg.* 2002; 46 (Suppl. 1): 329–333.
18. Lee P.S., Gerrity T.R., Hass F.J. et al. A model for tracheobronchial clearance of inhaled particles in man and a comparison with data. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1979; 26: 624–630.
19. Breslav I.S., Isaev G.G., eds. Respiratory physiology. Saint Petersburg: Nauka. 1994 (in Russian).
20. Handbook on hygienic control of occupational factors and labour. Criteria and characterization of working conditions. P 2.2.2006-05. Moscow: Minzdrav Rossii; 2005 (in Russian).

Received January 14, 2015  
UDC 616.233-092

#### Информация об авторе

Федорович Геннадий Викторович – д. ф.-м. н., технический директор ООО "НТМ-Защита"; тел.: (495) 500-03-00; e-mail: fedorgv@gmail.com

#### Author information

Fedorovich Gennadiy Viktorovich, Doctor in Physics & Mathematics, Researcher at LLC "NTM-Zashchita"; tel.: (495) 500-03-00; e-mail: fedorgv@gmail.com

# Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз?

С.Н.Авдеев

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

## Резюме

Современные препараты для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в первую очередь, длительно действующие бронходилататоры позволяют уменьшить выраженность симптомов у пациентов. Однако у данной категории больных клинически значимая одышка сохраняется в 50–70 % случаев, несмотря на проводимую терапию. Выявление пациентов на ранних стадиях ХОБЛ – достаточно сложная клиническая проблема. Между тем уже на ранних стадиях заболевания необходимо назначать активную терапию, поскольку у таких больных уже отмечается снижение физической выносливости и физической активности, а также наблюдается наиболее быстрая потеря легочной функции. Относительно недавно были созданы фиксированные комбинации длительно действующего  $\beta_2$ -агониста (ДДБА) и длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХП), позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью 1 ингалятора. По результатам исследования продемонстрировано, что эффективность терапии комбинацией ДДБА / ДДАХП превосходит таковую при монотерапии их компонентами. Одним из новых комбинированных препаратов ДДБА / ДДАХП является препарат Спиролто® Респимат® (тиотропий / олодатерол). В нескольких крупных исследованиях (TONADO-1 и -2, OTEMTO-1 и -2) продемонстрировано существенное улучшение качества жизни и уменьшение одышки у больных ХОБЛ при терапии тиотропием / олодатеролом. Показано, что терапия комбинацией тиотропий / олодатерол является высокоэффективной уже на ранних стадиях ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующие бронходилататоры, комбинированная терапия, ранняя диагностика, ранняя терапия, тиотропий, олодатерол.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-231-237

# Symptoms and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: are there patient-defined outcomes or predictive factors?

S.N.Avdееv

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 32, build. 4, 11<sup>th</sup> Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

## Summary

Novel medications for therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), primarily long-acting bronchodilators, could reduce severity of symptoms. Nevertheless, 50% to 70% of patients continue to experience significant dyspnea despite the therapy. Early diagnosis of COPD is a quite difficult clinical problem, whereas an active treatment is usually required at early-stage disease because of decreasing physical tolerance and, importantly, rapidly declining pulmonary function. Novel fixed combinations of long-acting beta-2-agonists (LABA) and long-acting muscarinic antagonists (LAMA) deliver both the drugs in a single inhaler. These combinations have been shown to be more effective compared to monotherapy with the components. One of new LABA/LAMA combinations is tiotropium/olodaterol combination (Spiolto Respimat). Several large clinical trials (TONADO 1 and 2, OTEMTO 1 and 2) demonstrated significant improvement in quality of life and dyspnea in patients with COPD taking the tiotropium/olodaterol combination. This combined drug was highly effective in early-stage COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, long-acting bronchodilators, early diagnosis, early-stage therapy, tiotropium bromide, olodaterol.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. В основе ХОБЛ лежит воспаление, приводящее к сужению малых дыхательных путей, гиперпродукции бронхиального секрета и деструкции легочной паренхимы [2]. Кроме того, для ХОБЛ характерны системные проявления, включающие снижение массы

скелетных мышц, и частая коморбидность, включающая сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, сахарный диабет и депрессию [3].

Распространенность ХОБЛ, по данным глобального эпидемиологического исследования BOLD, составляет среди лиц старше 40 лет  $10,1 \pm 4,8$  % (у мужчин –  $11,8 \pm 7,9$  %, у женщин –  $8,5 \pm 5,8$  %) [4]. В недавно опубликованном поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России ( $n = 7\,164$ : 57,2 % – женщины; средний возраст – 43,4 года), распространенность ХОБЛ в общей популяции составила 15,3 % [5].

Значимость ХОБЛ среди всех глобальных медико-социальных проблем обусловлена не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смерти, в т. ч. трудоспособного населения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире [6], ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [1]. В период 1990–2000 гг. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта снизилась на 19,9 и 6,9 % соответственно, однако летальность от ХОБЛ возросла на 25,5 % [7].

### Сохраняющиеся симптомы как прогностически неблагоприятный фактор ХОБЛ

К характерным симптомам ХОБЛ относятся хроническая и прогрессирующая одышка, кашель и выделение мокроты; выраженность этих симптомов в разное время суток и в разные дни может изменяться [8, 9]. Лиц, обращающихся за медицинской помощью с данными симптомами, особенно при наличии факторов риска ХОБЛ, рекомендуется обследовать с целью выяснения причины этих симптомов, после чего должны быть предприняты соответствующие терапевтические вмешательства [10].

Одышка – наиболее важный симптом ХОБЛ – является причиной обращения за медицинской помощью для большинства пациентов и становится основной причиной инвалидизации при ХОБЛ [11]. Среди всех симптомов ХОБЛ именно одышка оказывает наибольшее неблагоприятное влияние на качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем [8, 12]. Кроме того, выраженность одышки у больных ХОБЛ является надежным предиктором будущих обострений [13], а также предиктором неблагоприятного прогноза [14]. Тяжесть одышки при стабильном течении ХОБЛ позволяет также предсказывать важные клинические исходы во время обострений заболевания (риск смерти и повторных госпитализаций) [15]. У 75 % больных ХОБЛ хронический кашель и продукция мокроты либо предшествуют развитию одышки, либо возникают одновременно с ней; эти симптомы служат сильными прогностическими факторами частых обострений [16].

Уровень физической активности является важным клиническим параметром, отражающим тяжесть ХОБЛ. По данным исследования *P. Watz et al.*, общее число шагов за сутки, время средних нагрузок и уровень физической активности начинали снижаться у больных ХОБЛ, начиная со II стадии заболевания [17]. У больных ХОБЛ с низким уровнем физической активности отмечены более выраженное снижение легочной функции, низкий уровень образования, они чаще были активными курильщиками и имели более длительный стаж курения по сравнению с пациентами, у которых сохранялся средний или высокий уровень физической активности [18]. Кроме того, продемонстрировано, что

у пациентов с низким уровнем физической активности риск летального исхода был наиболее высоким.

Показателям, отражающим КЖ больных ХОБЛ, сегодня уделяется большое внимание. Связанное со здоровьем КЖ определяется как степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению [19]. По данным нескольких исследований показано, что степень нарушения КЖ больных тесно связана с тяжестью ХОБЛ, выраженностью симптомов заболевания и риском развития обострений [20].

Современные препараты для терапии ХОБЛ, в первую очередь, длительно действующие бронходилататоры (ДЛБД), безусловно, позволяют уменьшить выраженность симптомов у пациентов [21–23]. Однако по данным ряда исследований, у больных ХОБЛ клинически значимая одышка сохраняется в 50–70 % случаев, даже несмотря на проводимую терапию ДЛБД [8, 24]. Согласно результатам наблюдательного клинического исследования ASSESS, у большинства пациентов (92,5 %) имеются жалобы по крайней мере на один из симптомов заболевания (одышка, мокрота, кашель, свистящие хрипы или чувство сдавления грудной клетки) [12].

### Важность внимательной оценки скрытых симптомов у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ

В соответствии с существующей классификацией ХОБЛ в рамках руководства GOLD [1], к ранним стадиям ХОБЛ относятся легкая (I) и среднетяжелая (II) стадии ХОБЛ, т. е. формально – это больные с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) > 50 %<sub>долж.</sub> (при этом отношение  $ОФВ_1$  к форсированной жизненной емкости легких составляет < 70 %). Выявление пациентов с ХОБЛ на ранних стадиях является достаточно сложной клинической проблемой [25]. Это связано с тем, что сами больные недооценивают тяжесть своего состояния. В исследовании *S. Rennard et al.* проводился опрос больных ХОБЛ ( $n = 3\ 265$ ), у которых оценивалась степень одышки по модифицированной шкале MRC от 0 до 5 баллов [26]. Оказалось, что большое число больных ХОБЛ считали, что одышки у них нет ( $y > 50$  % таких больных установлена легкая степень ХОБЛ). То, что больные с ранними стадиями ХОБЛ не ощущают симптомов, объясняется физиологическими предпосылками – известно, что заболевание начинается с поражения малых дыхательных путей, которые вносят небольшой вклад в общее сопротивление дыхательных путей [27]. Это и приводит к тому, что болезнь уже есть, имеются признаки воспаления дыхательных путей, но больные пока не чувствуют этих изменений.

Несмотря на отсутствие определенных жалоб, физическая выносливость снижена у больных ХОБЛ, начиная уже с ранних стадий. В исследовании *V.M. Pinto-Plata et al.* анализировался эталонный показатель физической выносливости – пиковое по-

требление кислорода при выполнении эргометрической пробы у больных с различными стадиями ХОБЛ в сравнении со здоровыми лицами [28]. По этому показателю больные ХОБЛ I стадии не отличались от здоровых лиц, но уже со II стадии ХОБЛ данный показатель был значительно снижен по сравнению с группой контроля (примерно на 15 %).

В исследовании [29] определялось, какие повседневные нагрузки выполняют пациенты с ХОБЛ. Продемонстрировано, что пациенты с ХОБЛ избегают любых нагрузок, которые могут вызвать одышку; также выявлено, что больные с ранними (I–II) стадиями ХОБЛ в течение суток двигаются примерно в 2 раза меньше по сравнению со здоровыми лицами. Снижение физической активности и детренированность тесно связаны между собой в порочный круг и усугубляют друг друга.

Важно отметить, что именно на ранних стадиях ХОБЛ наблюдается наиболее выраженная потеря легочной функции, т. е. более быстрое прогрессирование заболевания. По данным метаанализа *C. Tantucci* и *D. Modina* [30], среднее снижение ОФВ<sub>1</sub> за 1 год составляло 47–79 мл у пациентов с ХОБЛ II стадии, 56–59 мл – III стадии и < 35 мл – IV стадии.

### Новые препараты для терапии ХОБЛ

Бронходилататоры при ХОБЛ служат фармакологическими препаратами 1-й линии, с их помощью уменьшаются клинические симптомы и улучшается КЖ, что обусловлено их способностью повышать бронхиальную проходимость, уменьшать воздушные ловушки и гиперинфляцию легких [1]. Наиболее эффективными среди бронходилататоров сегодня признаны ДДБД (длительность эффекта – 24 ч), которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОБЛ, т. к. при их помощи снижаются не только симптомы заболевания, но и риск развития обострений ХОБЛ [1]. К ДДБД относятся 2 класса препаратов с различными механизмами действия – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА). ДДАХП ингибируют влияние ацетилхолина на мускариновые рецепторы, а ДДБА стимулируют  $\beta_2$ -адренергические рецепторы [31, 32].

Относительно недавно были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно применять данные препараты с помощью 1 ингалятора. В большинстве исследований продемонстрировано, что комбинации ДДБА / ДДАХП превосходят по эффективности монотерапию входящими в их состав бронходилататорами.

Эффективная и стабильная на протяжении 1 суток бронходилатация является ключевой стратегией терапии у пациентов с ХОБЛ, что позволяет уменьшить одышку и повысить переносимость физических нагрузок [1]. Поэтому основной задачей новых фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП является улучшение легочной функции, переносимости физических нагрузок и показателей, оцениваемых пациентами – одышки и КЖ. Одним из новых ком-

бинированных препаратов ДДБА / ДДАХП является препарат Спиолто® Респимат® (тиотропий / олодатерол). Клинические исследования III фазы по комбинированному препарату тиотропий / олодатерол объединены в обширную программу TONADO, состоящую из 10 исследований, большая часть которых уже завершена [31, 32]. Всего в этой программе принимают участие > 15 000 пациентов с ХОБЛ различной тяжести – от II до IV стадии.

### Влияние терапии тиотропием / олодатеролом на клинические симптомы и КЖ

В исследованиях TONADO-1 и -2, в которых суммарно > 5 000 пациентов с ХОБЛ II–IV стадии получали терапию на протяжении 1 года, показано, что при лечении тиотропием / олодатеролом в дозе 5 / 5 мкг в сутки интенсивнее повышается КЖ, чем при лечении тиотропием или олодатеролом по отдельности [33]. Динамика КЖ по вопроснику SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) в группе комбинации тиотропий / олодатерол была достоверно (на  $1,2 \pm 0,5$  балла) более выраженной по сравнению с тиотропием 5 мкг в сутки [33]. Вероятно, такое влияние на КЖ обусловлено более значимым влиянием комбинации тиотропий / олодатерол на одышку, которая оценивалась по шкале TDI (*Transition Dyspnea Index* – динамический индекс одышки), по сравнению с монотерапией тиотропием или олодатеролом [33]. Также на фоне лечения комбинацией тиотропий / олодатерол снижалась потребность в препаратах для купирования симптомов по сравнению с монотерапией каждым из компонентов.

По результатам 12-недельных исследований OTEMTO-1 и -2 ( $n = 1\ 621$ ) подтверждено, что при терапии комбинацией тиотропий / олодатерол у боль-

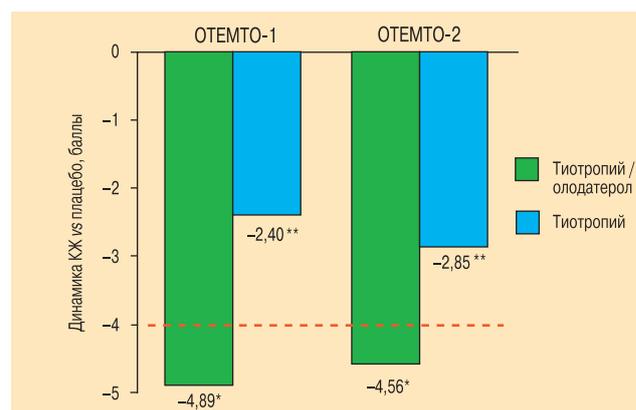


Рис. 1. Различия динамики КЖ по шкале SGRQ через 12 нед. комбинированной терапии тиотропием / олодатеролом или тиотропием по сравнению с группой плацебо. Шкала SGRQ является обратной: уменьшение суммы баллов свидетельствует об улучшении КЖ

Примечание: различия с группой плацебо достоверны: \* –  $p < 0,0001$ ; \*\* –  $p < 0,05$ . Пунктирная линия обозначает порог клинически значимого улучшения (4 балла) [34].

Figure 1. Changes in SGRQ score in 12 weeks of the treatment with tiotropium/olodaterol or monotherapy with tiotropium vs placebo. Notes. Reduction in the SGRQ total score is related to improvement in quality of life; difference between active treatments and placebo is significant: \* –  $p < 0,0001$ ; \*\* –  $p < 0,05$ . The dashed line indicates the clinically significant improvement threshold (4 points) [34].

ных ХОБЛ клинически значимо улучшается КЖ [34]. В этом исследовании имелась группа плацебо, что позволило оценить выраженность эффекта комбинации по сравнению с плацебо. Сумма баллов по шкале SGRQ уменьшилась при лечении тиотропием / олодатеролом 5 / 5 мкг в сутки на  $4,89 \pm 1,02$  и  $4,56 \pm 0,99$  балла в исследовании ОТЕМТО-1 и -2 по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ) и на  $2,49 \pm 1,01$  ( $p = 0,01$ ) и  $1,72 \pm 0,97$  ( $p = 0,08$ ) балла соответственно – по сравнению с тиотропием (рис. 1). Выявленное в этих исследованиях улучшение КЖ по сравнению с плацебо превысило порог клинически значимого улучшения для вопросника SGRQ (4 балла) [34].

По результатам исследований ОТЕМТО-1 и -2 также продемонстрировано существенное уменьшение одышки у больных ХОБЛ на фоне комбинированной терапии тиотропием / олодатеролом: динамика по сравнению с группой плацебо по шкале TDI составила на  $2,05 \pm 0,27$  и  $1,2 \pm 0,27$  балла больше в исследованиях ОТЕМТО-1 и -2 соответственно

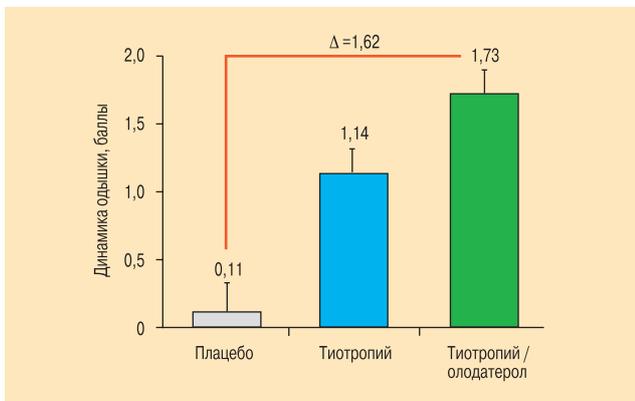


Рис. 2. Динамика одышки по шкале TDI через 12 нед. терапии в исследованиях ОТЕМТО-1 и -2

Примечание: различия группы тиотропий / олодатерол с группой плацебо и группой тиотропия достоверны ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,01$  соответственно) [34]

Note. Difference between tiotropium/olodaterol group vs placebo and tiotropium groups is significant: \* –  $p < 0.0001$ ; \*\* –  $p < 0.01$ , respectively [34].

( $p < 0,0001$ ). Важно подчеркнуть, что данные изменения по сравнению с плацебо являются клинически значимыми (порог клинически значимого улучшения для шкалы TDI – 1 балл) [34]. Влияние комбинации тиотропий / олодатерол на одышку было достоверно более сильным, чем влияние тиотропия в виде монотерапии (рис. 2).

В исследованиях, проведенных в рамках программы TOViTO, показано, что терапия фиксированной комбинацией тиотропий / олодатерол является высокоэффективной уже при ранних стадиях ХОБЛ. G.T.Ferguson et al. в *post-hoc*-анализе исследований TONADO-1 и -2 продемонстрировали, что терапия тиотропием / олодатеролом приводит к не менее выраженному улучшению функциональных показателей (ОФВ<sub>1</sub>) у пациентов с ХОБЛ II стадии, чем у больных с III–IV стадиями, причем это улучшение легочной функции не зависело от предшествующей терапии ДДБА или ДДАХП (рис. 3) [35]. У пациентов со II стадией ХОБЛ, ранее не леченных ДДБД, при назначении комбинации тиотропий / олодатерол обеспечивался в 2 раза бóльший прирост минимального ОФВ<sub>1</sub> (на следующее утро до приема очередной дозы препарата) по сравнению с монотерапией тиотропием (см. рис. 3). Если при монотерапии тиотропием эти изменения не достигали порога клинической значимости (100 мл), то при назначении комбинации тиотропий / олодатерол прирост минимального ОФВ<sub>1</sub> составил у пациентов со II стадией около 150 мл.

Анализ эффективности комбинации в зависимости от стадии ХОБЛ был выполнен также на основе данных исследований ОТЕМТО-1 и -2 [34, 36]. У пациентов со II стадией ХОБЛ при назначении комбинации достигнута выраженная положительная динамика КЖ, связанного со здоровьем (рис. 4). К концу исследования при терапии комбинацией тиотропий / олодатерол улучшение по шкале SGRQ у больных ХОБЛ II стадии составило 4 балла, т. е. было клинически значимым. У больных ХОБЛ

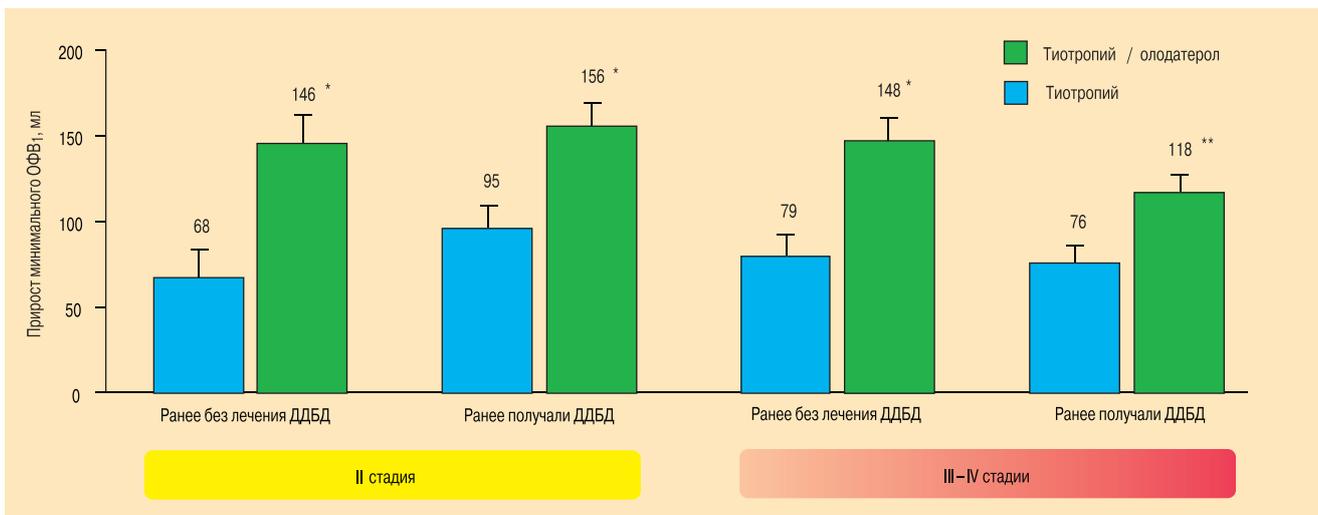


Рис. 3. Прирост минимального ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным уровнем через 24 нед. терапии

Примечание: различия с группой тиотропия достоверны: \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$  [35].

Figure 3. Improvement in though FEV1 compared to the baseline in 24 weeks of treatment

Notes. Difference from tiotropium is significant: \* –  $p < 0.0001$ ; \*\* –  $p < 0.01$  [35]; LABD, long-acting bronchodilators.

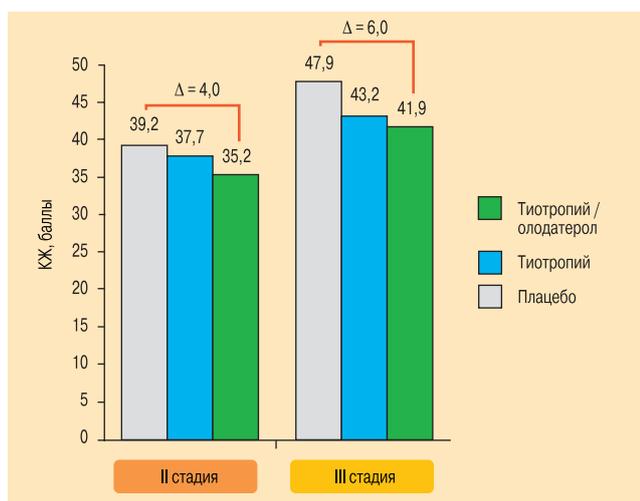


Рис. 4. КЖ по шкале SGRQ через 12 нед. терапии у пациентов с ХОБЛ II и III стадии

Примечание: шкала SGRQ является обратной: меньшая сумма баллов свидетельствует о лучшем КЖ [34, 36].

Figure 4. Change in quality of life in 12-wk treatment of patients with stage 2 to 3 COPD

Notes. Less SGRQ total score corresponds to better quality of life [34, 36].

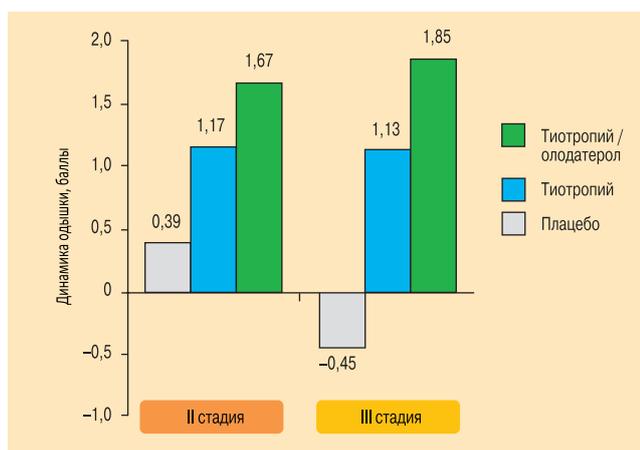


Рис. 5. Динамика одышки по шкале TDI через 12 нед. терапии у пациентов с ХОБЛ II и III стадии [34, 36]

Figure 5. Change in TDI score in 12-wk treatment of patients with stage 2 to 3 COPD [34, 36]

III стадии улучшение КЖ в результате терапии комбинацией тиотропий / олодатерол было еще более выраженным (6 баллов). Снижение выраженности одышки по шкале TDI при терапии тиотропием / олодатеролом было сравнимым у больных ХОБЛ II и III стадии – 1,67 и 1,85 балла соответственно (рис. 5). При сравнении комбинированной и монотерапии выявлено, что у больных ХОБЛ II стадии при использовании комбинации тиотропий / олодатерол на 43 % сильнее облегчалась одышка, чем при использовании тиотропия в монотерапии, при этом клинически значимого улучшения (> 1 балла) по сравнению с плацебо позволило достичь только назначение комбинированной терапии [34, 36].

## Заключение

На ранних стадиях ХОБЛ симптомы заболевания, на которые пациенты еще не жалуются, уже приводят

к существенному ухудшению переносимости ими физической нагрузки и вследствие этого – к снижению физической активности и КЖ. По результатам крупных клинических исследований программы TUViTO доказаны преимущества комбинации тиотропий / олодатерол в улучшении качества жизни и облегчении клинических симптомов ХОБЛ по сравнению как с плацебо, так и с монотерапией тиотропием или олодатеролом. Эти преимущества были клинически значимыми и весьма существенными у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ. Таким образом, назначение фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол позволит пациентам сохранить активность и может быть рекомендовано для лечения ХОБЛ, начиная с ранних стадий.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company are not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

## Литература

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. The 2016 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. Hogg J.C., McDonough J.E., Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest*. 2013; 143: 1436–1443.
3. Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012; 379: 1341–1351.
4. 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.
5. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD*. 2014; 9: 963–974.
6. Hoyert D.L., Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2012; 61: 1–51.
7. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.* 2002; 51 (SS06): 1–16.
8. 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.
9. Kim Y.J., Lee B.K., Jung C.Y. et al. Patient's perception of symptoms related to morning activity in chronic obstructive pulmonary disease: the SYMBOL study. *Korean J. Intern. Med.* 2012; 27: 426–435.
10. Joshi M., Joshi A., Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18: 97–103.
11. Bárbara C., Moita J., Cardoso J. et al. The importance of dyspnoea in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease – a descriptive analysis of a stable cohort in Portugal (SAFE Trial). *Rev. Port. Pneumol.* 2011; 17: 131–138.
12. 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.

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: 1434–1340.
15. Steer J., Norman E.M., Afolabi O.A. et al. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2012; 67: 117–121.
16. Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest.* 2009; 135: 975–982.
17. Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 262–272.
18. Vaes A.W., Garcia-Aymerich J., Marott J.L. et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1199–1209.
19. Curtis J.R., Patrick D.L. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (Suppl. 41): 36s–45s.
20. Reardon J.Z., Lareau S.C., ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10A): S32–S37.
21. 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; 7: 150–159.
22. Tashkin D.P. Is a long-acting inhaled bronchodilator the first agent to use in stable chronic obstructive pulmonary disease? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 121–128.
23. Tashkin D.P., Ferguson G.T. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2013; 14: 49.
24. Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2689–2697.
25. Авдеев С.Н. Выбор оптимальной терапии при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. *Справочник поликлинического врача.* 2009; 11: 27–31.
26. Rennard S., Decramer M., Calverley P.M. et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects’ perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 799–805.
27. Green M. How big are the bronchioles? *St. Thomas Hosp. Gaz.* 1965; 63: 136–139.
28. Pinto-Plata V.M., Celli-Cruz R.A., Vassaux C. et al. Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society / European Respiratory Society – Global initiative for chronic obstructive lung disease stage categories and gender. *Chest.* 2007; 132: 1204–1211.
29. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 972–977.
30. Tantucci C., Modena D. Lung function decline in COPD. *Int. J. COPD.* 2012; 7: 95–99.
31. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Двойная бронходилатация – новая парадигма длительно терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология.* 2015; 3: 24–32.
32. Muruganandan S., Jayaram L. Profile of a fixed-dose combination of tiotropium/olodaterol and its potential in the treatment of COPD. *Int. J. COPD.* 2015; 10: 1179–1189.
33. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 969–979.
34. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109: 1312–1319.
35. Ferguson G.T., Flezar M., Korn S. et al. Efficacy of tiotropium/olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther.* 2015; 32: 523–536.
36. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol fixed-dose combination shows clinically meaningful improvements in quality of life versus placebo. Poster PA2958 presented at the European Respiratory Society International Congress, Amsterdam, the Netherlands, 26–30 September 2015.

Поступила 18.04.16  
УДК 616.24-036.12-085.23

## 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. The 2016 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. Hogg J.C., McDonough J.E., Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest.* 2013; 143: 1436–1443.
3. Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012; 379: 1341–1351.
4. 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.
5. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD.* 2014; 9: 963–974.
6. Hoyert D.L., Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2012; 61: 1–51.
7. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill. Summ.* 2002; 51 (SS06): 1–16.
8. 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.
9. Kim Y.J., Lee B.K., Jung C.Y. et al. Patient’s perception of symptoms related to morning activity in chronic obstructive pulmonary disease: the SYMBOL study. *Korean J. Intern. Med.* 2012; 27: 426–435.
10. Joshi M., Joshi A., Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18: 97–103.
11. Bárbara C., Moita J., Cardoso J. et al. The importance of dyspnoea in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease – a descriptive analysis of a stable cohort in Portugal (SAFE Trial). *Rev. Port. Pneumol.* 2011; 17: 131–138.
12. 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.
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: 1434–1340.

15. Steer J., Norman E.M., Afolabi O.A. et al. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2012; 67: 117–121.
16. Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009; 135: 975–982.
17. Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 262–272.
18. Vaes A.W., Garcia-Aymerich J., Marott J.L. et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1199–1209.
19. Curtis J.R., Patrick D.L. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (Suppl. 41): 36s–45s.
20. Reardon J.Z., Lareau S.C., ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10A): S32–S37.
21. 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; 7: 150–159.
22. Tashkin D.P. Is a long-acting inhaled bronchodilator the first agent to use in stable chronic obstructive pulmonary disease? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11: 121–128.
23. Tashkin D.P., Ferguson G.T. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2013; 14: 49.
24. Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2689–2697.
25. Avdeev S.N. A choice of the optimal therapy in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2009; 11: 27–31 (in Russian).
26. Rennard S., Decramer M., Calverley P.M. et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 799–805.
27. Green M. How big are the bronchioles? *St. Thomas Hosp. Gaz.* 1965; 63: 136–139.
28. Pinto-Plata V.M., Celli-Cruz R.A., Vassaux C. et al. Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society / European Respiratory Society – Global initiative for chronic obstructive lung disease stage categories and gender. *Chest*. 2007; 132: 1204–1211.
29. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 972–977.
30. Tantucci C., Modina D. Lung function decline in COPD. *Int. J. COPD*. 2012; 7: 95–99.
31. Avdeev S.N., Trushenko N.V. Dual bronchodilation is a novel paradigm of the basic therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; 3: 24–32 (in Russian).
32. Muruganandan S., Jayaram L. Profile of a fixed-dose combination of tiotropium/olodaterol and its potential in the treatment of COPD. *Int. J. COPD*. 2015; 10: 1179–1189.
33. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 969–979.
34. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109: 1312–1319.
35. Ferguson G.T., Flezar M., Korn S. et al. Efficacy of tiotropium/olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther.* 2015; 32: 523–536.
36. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol fixed-dose combination shows clinically meaningful improvements in quality of life versus placebo. Poster PA2958 presented at the European Respiratory Society International Congress, Amsterdam, the Netherlands, 26–30 September 2015.

Received April 18, 2016  
UDC 616.24-036.12-085.23

#### Сведения об авторе

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

#### Author information

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

# Клинические варианты кашлевого рефлекса и их коррекция

В.А.Никитин, С.И.Маркс, Е.М.Толстых, Л.В.Васильева

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Минздрава России: 394622, Воронеж, ул. Студенческая, 10

## Резюме

Кашель является одной из самых частых причин обращений к врачу общей практики. При кашле, в особенности хроническом, существенно снижается качество жизни пациентов, нарушается сон, физическая и интеллектуальная активность. С учетом того, что кашель — не самостоятельное заболевание, а клинический симптом (нередко единственный) какого-либо заболевания или патологического состояния, попытки устранения этого симптома без уточнения природы кашля ошибочны. К сожалению, в ряде случаев причину кашля установить не удается: даже в странах с высоким уровнем диагностики пациенты, страдающие хроническим кашлем неясной этиологии, составляют от 10 до 38 % и лечатся, как правило, симптоматически. Нужно иметь в виду, что успех от назначенной терапии всегда есть результат грамотно проведенной диагностики основного заболевания.

**Ключевые слова:** кашель, причины, лечение.

**DOI:** 10.18093/0869-0189-2016-26-2-238-245

## Clinical phenotypes of cough reflex and their correction

V.A.Nikitin, S.I.Marks, E.M.Tolstykh, L.V.Vasil'eva

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394622, Russia

## Summary

Cough is one of the commonest causes of seeking for medical aid. Cough, especially chronic cough, significantly reduces quality of life, disturbs sleep, physical and intellectual activity. Given the fact that cough is not an independent disease, but is a clinical sign (often the only sign) of a disease or a condition, attempts to resolve this symptom without specifying the nature of cough are incorrect. Unfortunately, the cause of cough cannot be established in some cases; patients suffering from chronic cough of unknown etiology account for 10 to 38% and are treated symptomatically even in countries with a high level of medicine. Physicians should aware of that the therapeutic success is always a result of correct diagnostic work-up.

**Key words:** cough, causes, treatment.

По данным Европейского респираторного общества (ERS), до 30 % обращений к врачу общей практики так или иначе связаны с развитием кашля. В 2011 г. специалисты ERS приступили к определению положения и клинической значимости синдрома гиперчувствительности бронхов — нарушения с хроническим течением, характеризующегося мучительным кашлем, часто вызываемым переохлаждением, механическим или химическим воздействием. Разработан опросник, включающий 21 основной пункт повторяющихся вопросов. В опросе приняли участие ведущие специалисты ( $n = 44$ ) по пульмонологии. По результатам отмечена высокая степень единодушия в ответах, поддерживающих концепцию гиперчувствительности как клинически полезной парадигмы. Поддержана также классическая стратификация кашля на астматический, ринитный и рефлюксный фенотипы. Синдром гиперчувствительности бронхов был явно одобрен ведущими специалистами как действительная и полезная концепция [1].

Целью данной работы является сопоставление новых теоретических данных о кашле с клиническим течением заболеваний внутренних органов и взаимосвязь этих данных с лечением кашля.

В норме кашель выполняет защитную функцию, способствуя выведению из дыхательных путей секрета, инородных тел и раздражающих веществ. Однако кашель может быть и проявлением патологического процесса, что требует уточнения его причины и подбора терапии. При кашле, особенно хро-

ническом, существенно снижается качество жизни, нарушаются сон, физическая и интеллектуальная активность. Кроме того, при сильном кашле могут развиваться осложнения — кровохарканье, рвота, недержание мочи [2].

Эффективным барьером, препятствующим попаданию в организм возбудителей инфекции, является слизистая оболочка верхних дыхательных путей, обладающая весьма совершенными и сложноорганизованными механизмами защиты от неблагоприятного внешнего воздействия. Среди этих механизмов ведущими являются мукоцилиарный (слизисто-клочный) барьер и иммунная защита. Возникновение кашля может быть обусловлено раздражением кашлевых рецепторов носа, ушей, задней стенки глотки, трахеи, бронхов, плевры, диафрагмы, перикарда и пищевода. Внешние и внутренние факторы (колебания температуры и влажности воздуха, аэрополлютанты, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление слизистых дыхательных путей и т. д.) возбуждают кашлевые рецепторы, подразделяемые на ирритантные, быстро реагирующие на механические, термические, химические раздражители и С-рецепторы, которые стимулируются преимущественно медиаторами воспаления (простагландинами, брадикининами, субстанцией P и т. п.) [3].

Рефлекторная дуга кашлевого рефлекса состоит из следующих компонентов:

- кашлевые рецепторы;
- афферентные нервы;

- медуллярный кашлевой центр;
- эфферентные нервы;
- эффекторы (дыхательные мышцы).

Кашлевой рефлекс может быть вызван стимуляцией рецепторов ротовой полости, околоносовых пазух, гортани (особенно межчерпаловидного пространства), голосовых связок, глотки, наружного слухового прохода и слуховой трубы, трахеи и ее бифуркации, зон деления бронхов, рецепторов плевры, перикарда, диафрагмы, дистальной части пищевода и желудка. При этом скорость создаваемого потока воздуха ненамного ниже скорости звука. Необходимо уточнить, что не все вдыхаемые с воздухом инородные тела удаляются с помощью кашля; значительное количество пылевых частиц, а также образующаяся в умеренном количестве слизь выводятся из просвета бронхов мерцательным эпителием [4].

Основными раздражителями кашлевых рецепторов являются [5, 6] изменения во вдыхаемом воздухе (колебания температуры и влажности — холодный или сухой воздух); поллютанты (дым, пыль, крошки во вдыхаемом воздухе); мокрота; назальная слизь; аллергены; воспаление; механическое воздействие (инородное тело, давление опухоли); гипервентиляция; гипероксия; гастроэзофагеальный рефлюкс [7, 8]; лекарственные средства — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ),  $\beta$ -блокаторы, цитостатические препараты [9–11].

Акт кашлевого толчка складывается из следующих стадий [12–14]:

- голосовая щель закрывается; начальная, инспираторная стадия — кашлевое раздражение с субъективным чувством «трахеобронхиального зуда», за которым следует ощущение в необходимости кашля. Рефлекторное открытие голосовой щели, глубокий вдох. Под действием брюшного пресса и диафрагмы давление в грудной клетке быстро поднимается, объем легких достигает максимального. Это фаза напряженного выдоха при замкнутой голосовой щели и сокращенных бронхах. Внутригрудное давление достигает  $\geq 140$  мм рт. ст. Длительность фазы — около 2 с;
- компрессионная стадия, которая начинается с плотного смыкания голосовых складок. Активно сокращаются экспираторные мышцы, возрастает внутригрудное или внутриплевральное давление;
- экспираторная стадия (фаза собственно откашливания). На фоне продолжающегося сокращения грудных и брюшных мышц внезапно раскрывается голосовая щель, происходит стремительный толчкообразный выдох через рот. Брюшные мышцы создают главную движущую силу, что вызывает повышение внутрибрюшного давления, которое остается повышенным приблизительно 0,5 с. Носовая полость закрывается мягким нёбом. Внутригрудное давление, которое при спокойном дыхании составляет 2–7 мм рт. ст., при кашле повышается, достигая 250–300 мм рт. ст., а для эффективного откашливания необходимо его повышение минимум до 40 мм рт. ст. Ско-

рость движения воздуха в дыхательных путях в 20–40 раз выше, чем при обычном дыхании: в трахее, средних и крупных бронхах она составляет 30–40 м/с, в голосовой щели — 50–120 м/с; объемная скорость воздушного потока — 12 л/с. Быстрая смена давления и скорости воздуха в дыхательных путях отрывает от бронхов мокроту, инородные тела, слизисто-гнойные массы из бронхов, трахеи, гортани и зева и продвигает их к трахее и гортани [15].

В современной литературе выделены следующие типы кашля [12]:

- по времени возникновения — утром, днем, вечером, ночью [16];
- по периодичности — частый, периодический, постоянный, приступообразный, болезненный, безболезненный [12, 10];
- по характеру — непродуктивный (сухой), продуктивный (влажный) [14, 16, 17];
- по интенсивности — покашливание, легкий, сильный [18];
- по звучности — беззвучный, покашливание, грубый [12, 19];
- по продолжительности — эпизодический кратковременный или приступообразный постоянный [18];
- по течению — острый (до 3 нед.), подострый (3–8 нед.), хронический (> 8 нед.) [16, 20].

Острый кашель наиболее часто является одним из главных симптомов острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ) и сопровождается обычно заложенностью и выделениями носа, чувством першения в горле. У большинства пациентов данной категории кашель исчезает в течение 2–3 нед. Непродолжительность заболевания в сочетании с лихорадкой предполагает вирусную или бактериальную инфекцию [17]. Причинами возникновения острого кашля чаще всего являются инфекции (ОРВИ, грипп, острый бронхит, пневмония, коклюш, постинфекционный кашель) [16]; аспирация инородного тела, вдыхание раздражающих веществ (дым, пыль) [21].

При стенозирующем ларинготрахеите, т. е. воспалении гортани и трахеи, сопровождающемся сильным отеком и сужением гортани, например, при дифтерии и аллергическом отеке, кашель лающий. Кроме того, характерны стенотическое дыхание, т. е. резко затрудненный вдох, и изменение голоса. При остром ларинготрахеите вирусной природы кашель упорный, приступообразный, непродолжительный. Ощущение характеризуется большими как першение в горле; возможны боль в горле, слизистые выделения из носа и носоглотки, осиплость. При патологии наружного и среднего уха (серная пробка, острый и хронический средний отит) имеет место сухой, упорный кашель, сопровождающийся нарушениями слуха, выделениями из уха. При подозрении на заболевание ЛОР-органов необходимо проведение ЛОР-осмотра, аллергологическое обследование, рентгенологическое исследование околоносовых пазух [12, 16, 22].

В случаях подострых вариантов течения (3–8 нед.) чаще всего говорят о «постинфекционном» кашле —

понятии, редко используемом в русскоязычной терминологии. Речь идет о сохраняющемся кашле после перенесенных респираторных инфекций, не связанном с другими возможными причинами [23]. Кашель может быть обусловлен как сохраняющимися элементами воспаления воздухоносных путей, так и снижением порога чувствительности кашлевых рецепторов, реагирующих на незначительную раздражающую холодным воздухом, бронхиальным секретом, пылью и т. д. Как правило, такой кашель имеет тенденцию к снижению частоты и интенсивности. Терминологическими аналогами «постинфекционного» кашля фактически являются бронхит или трахеобронхит затяжного течения. В некоторых случаях подострый кашель обусловлен не перенесенным, а активным или латентным инфекционным процессом, обусловленным персистенцией внутриклеточных возбудителей *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [24]. Еще одной возможной причиной подострого кашля является коклюшная инфекция. Несмотря на то, что диагноз «коклюш» у взрослых ставится редко, истинная распространенность этого заболевания во взрослой популяции достаточно велика и по данным ряда исследований, составляет 6–21 % среди пациентов с кашлем, продолжающимся > 2 нед. [25]. Коклюшный кашель у взрослых, особенно у привитых коклюшной вакциной, редко имеет классическую картину (судорожный вдох с последующей серией интенсивных кашлевых толчков, заканчивающихся рвотой). Чаще кашель значительно слабее, без инспираторного стридора, однако имеет характерные черты приступообразности – внезапное начало и окончание, в перерывах между кашлевыми репризами больной не кашляет. Продолжительность пароксизмальной стадии обычно составляет 2–5 нед. В последующем кашель становится слабее, но может сохраняться до 12 нед. и даже дольше с момента начала. Кашель, похожий на коклюшный, могут вызвать и другие инфекции, в частности *Bordetella parapertussis* и аденовирусы. При подозрении на коклюш или паракоклюш необходим тщательный сбор анамнеза. Нередко среди окружающих удается выявить больных коклюшем либо лиц с похожим кашлем. Для заболевания характерна сезонность в осенне-зимний период. Диагностика коклюша возможна лишь в специализированных лабораториях. В назальной слизи *B. parapertussis* можно выявить лишь в первые 2 нед. заболевания, в дальнейшем необходимо определять нарастание титра антител к коклюшному токсину.

Причинами возникновения хронического кашля могут быть хронический синусит и аденоидит, бронхиальная астма (БА), сочетание БА и синусита, хронический бронхит [26], гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, другие причины (рак легкого или хронические болезни верхних дыхательных путей [13, 27]; левожелудочковая недостаточность, возникающая на фоне ишемической болезни сердца или пороков сердца [28]; психические нарушения в сочетании со стрессовыми ситуациями, например, при выступлении перед большой аудиторией [13]; прием

некоторых лекарственных препаратов – иАПФ,  $\beta$ -блокаторов, цитостатических препаратов) [9–11].

В последнее время среди причин затяжного хронического кашля инфекционного генеза немалое значение придают внутриклеточным возбудителям, таким как *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. У кашля при этих инфекциях отмечаются следующие особенности: трудно диагностируется, длится в течение  $\geq 3$  мес., трудно поддается лечению. Так, кашель при микоплазменной инфекции, как правило, со слизистой мокротой, может длиться долго, причиняет беспокойство больному, протекает на фоне субфебрилитета, фарингита, миалгии и астении. Особенности хламидийной инфекции являются осиплость голоса, субфебрилитет, сухой кашель с необильной слизистой мокротой, гнойной мокроты при этом не бывает [29, 30].

Указание на появление кашля после приема алкоголя и пищи позволяет заподозрить нарушение работы глоточной мускулатуры. Наиболее типичны ситуации кашля, возникающие у пациентов с инсультом, страдающих болезнью Паркинсона, деменцией, у которых возможна аспирация, вызывающая хронический кашель [22, 31].

Сухой кашель – один из наиболее специфических побочных эффектов иАПФ. Эта группа препаратов вызывает сухой кашель разной интенсивности у 1–35 % больных. Сами пациенты не всегда связывают кашель с лечением препаратами данной группы, поэтому должны быть прицельно расспрошены по данному вопросу. В случае прекращения приема иАПФ кашель обычно уменьшается и полностью исчезает в течение 1–4 нед., однако в некоторых случаях может затягиваться до 3 мес. [32]. Если отмена иАПФ невозможна по витальным показаниям, то допустимо применение некоторых средств, которые могут подавить индуцированный иАПФ кашель, – кромогликат натрия, теофиллин, индометацин, амлодипин, нифедипин, сульфат железа. Механизм появления кашля связывают с торможением распада брадикинина и накоплением кининов, что, с одной стороны, приводит к сосудистому отеку гортани, а с другой – к бронхоконстрикции. Торможение распада брадикинина вызывает увеличение синтеза простагландинов, особенно группы E<sub>2</sub>, что в свою очередь может приводить к стимуляции афферентных C-волокон и возникновению мучительного сухого кашля [9–11].

Сердечная недостаточность (СН), возникающая на фоне ишемической болезни сердца или пороков сердца, может также проявляться кашлем. При этом кашель сопровождается отделением слизистой мокроты, нередко с примесью крови. Для расшифровки природы кашля в этой ситуации следует ориентироваться прежде всего на имеющееся у больного заболевание сердца, наличие других признаков СН. Характер сердечной патологии может быть установлен при эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании. Поскольку симптомы и клинические признаки СН неспецифичны, у многих больных с клиническим подозрением на СН при ЭхоКГ не удается выявить

значимых нарушений со стороны сердца. В случае альтернативного диагностического подхода подразумевается измерение концентрации в крови натрийуретических гормонов семейства пептидов, секреция которых возрастает при органических поражениях сердца, а также при повышении гемодинамической нагрузки на сердце и при ряде внесердечных состояний (например, при почечной недостаточности) [33]. В отдельных случаях дифференциально-диагностическим признаком СН может быть снижение или исчезновение кашля после назначения мочегонных препаратов, уменьшающих застойные явления в легких, которые, в свою очередь, возникают из-за плохой перегонки сердцем крови — проявления сути СН [12, 28].

Синдромом постназального затекания обозначаются клинические ситуации, характеризующиеся воспалительным процессом верхних дыхательных путей (носоглотка, нос, околоносовые пазухи), при которых отделяемое из носа стекает по задней стенке глотки в трахеобронхиальное дерево. Осведомленность врачей в отношении данного синдрома важна, поскольку кашель при этом состоянии трактуется не всегда правильно и приписывается, обычно ошибочно, хроническому бронхиту. Заподозрить синдром назального затекания следует у больных, которые жалуются на выделения из носа, потребность в «очищении» носоглотки. Наиболее частыми причинами назального затекания могут быть следующие: аллергический ринит (насморк, связанный с аллергической реакцией на что-либо), вазомоторный ринит (насморк, связанный с плохой работой сосудов в слизистой оболочке носа), синусит (воспаление околоносовых пазух). При хронических воспалительных заболеваниях носа и глотки кашель обычно упорный, сухой — 2–3 кашлевых толчка с паузами. Этот кашель легко отличим от сопровождающего течение трахеобронхита (усиливается ночью, в положении лежа на спине). Ощущения характеризуются больными как сухость, першение и ощущение комка в горле, что вызывает желание откашляться или прочистить горло [12, 18, 22].

Причиной кашля может быть гастроэзофагеальный рефлюкс [7, 8]. Заброс содержимого желудка в пищевод и глотку является нередко встречающейся патологией, частота которой увеличивается с возрастом. Особенностью данной патологии является возникновение у больных внепищеводных проявлений, прежде всего, респираторной симптоматики. Попадание содержимого желудка в пищевод является патологическим состоянием, когда это в связи с частотой и / или продолжительным периодом рефлюкса и / или высоты подъема вызывает клинически манифестные симптомы. Они могут преимущественно проявляться локально в виде эзофагита, при этом даже развиваются пульмональные симптомы. В результате рефлюкса желудочного содержимого в пищевод и при его контакте со слизистой может повреждаться сам пищевод, особенно когда рефлюксат имеет кислое рН. Эзофагоглотический рефлекс, который активируется вагальной стимуляцией при

рефлюксе, должен защищать респираторный тракт от аспираций. Распознавание рефлюкса через баро- и хеморецепторы вызывает обратные действия пищевода, таких как образование перистальтической волны и выработка слюны, чтобы очистить пищевод от частичек пищи. Это механизм известен под названием эзофагальный клиренс. Активация бронхиальных рецепторов боли вызывает защитные рефлексы, такие как кашель, бронхоспазм и бронхиальную секрецию [34].

Одной из сложных диагностических ситуаций является кашель как проявление невротического соматоформного расстройства, т. е. кашель на нервной почве [13]. Такой кашель характеризуется непродуктивностью, нередко возникает в стандартных для больного ситуациях (выступление, проведение уроков, проповеди и т. п.). Ожидание и предвидение кашля неизбежно провоцирует его появление. Обычно у больных подозревают заболевание легких (БА, хронический бронхит) или сердечно-сосудистую патологию, что влечет за собой проведение неоправданных и неинформативных обследований. Назначаемое при этом лекарственное лечение (нитраты, бронхолитические препараты и т. п.), применение противокашлевых средств, как правило, оказываются неэффективными. Ключом к распознаванию невротического соматоформного расстройства у больного с повторяющимся кашлем неясного происхождения являются жалобы, которые нередко ставят в тупик врача, недостаточно осведомленного о подобных нарушениях. Характерны частые вздохи и зевота, отмечаемые самими больными или окружающими. Постоянное желание делать глубокие вдохи приводит к развитию гипокпапии (резкому снижению уровня углекислого газа в крови), что сопровождается головокружением, внезапно наступающей слабостью, обморочными состояниями, иногда судорогами. Часто дыхательные нарушения сопровождаются кардиальными симптомами (боли в области сердца, нарушения ритма), чувством тревоги и страха, другими проявлениями нарушения работы вегетативной системы [31].

### Подходы к лечению кашля

Лечение кашля включает устранение (или ослабление) действия провоцирующих факторов, этиотропную или патогенетическую терапию заболевания, одним из симптомов которого является кашель, а также воздействие на собственно кашель, когда терапевтическое вмешательство может быть направлено либо на его подавление, либо на облегчение экспекторации [35].

**Антибактериальные средства** применяются в соответствии с установленной нозологией — причиной кашля. Показания: ОРВИ и кашель с отитом, синуситом, ангиной, пневмонией; микоплазмоз, хламидиоз, коклюш, подтвержденные лабораторными исследованиями [4, 36]. Противопоказания: кашель на фоне ОРВИ без сопутствующих осложнений; доброкачественное течение болезни, невысокая темпера-

тура, быстрое улучшение самочувствия. Современный принцип назначения антибактериальных средств строится на анализе следующих критериев по *N.Anthonisen* [37]:

- увеличение количества мокроты;
- появление гнойной мокроты;
- появление (усиление) одышки.

Сочетание всех указанных критериев — безусловное показание к эмпирическому назначению антибактериальных средств.

**Бронхолитические препараты.** Механизм действия этих препаратов заключается в стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов, которая приводит к активации аденилат-циклазы, в результате чего повышается содержание внутриклеточной концентрации кальция, что приводит к расслаблению гладких мышц бронхиального дерева. Бронхолитические препараты применяются по требованию для купирования и профилактики бронхоспазма. Назначение препаратов данной группы ( $\beta_2$ -агонистов и М-холинолитических препаратов) как при остром, так и при хроническом необструктивном бронхите в фазу стабильного течения не рекомендуется [38]. Однако при обострении хронического бронхита применение ингаляционного сальбутамола и ипратропия уменьшает симптомы заболевания и способствует раннему наступлению стабилизации [39]. Бронходилататоры (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, тиотропия бромид) используются для расширения просвета бронхов и способствуют отхождению мокроты [3, 40].

**Противокашлевые средства** применяются при пневмотораксе; состояниях после хирургических вмешательств; коклюше; мучительном кашле, значительно ухудшающем состояние больного; проведении бронхоскопии, бронхографии [18]. К ним относятся:

- наркотические средства (кодеин и его производные);
- ненаркотические противокашлевые средства центрального действия (глауцина гидрохлорид, бутамирата цитрат, окселадина цитрат, пентоксиверин, декстрометорфан);
- противокашлевые средства периферического действия (преноксдиазин);
- комбинированные препараты (декстрометорфан + гвайфенезин, бутамират + гвайфенезин).

**Мукорегуляторы.** Основой патогенетической терапии кашля является назначение средств, влияющих на продукцию и свойства мокроты, — мукорегуляторов. В зависимости от преобладающего механизма действия выделяются 3 основные группы мукорегуляторов — экспекторанты, муколитические и мукокинетические препараты.

**Эспекторанты.** К данной категории относятся средства, облегчающие выведение мокроты за счет увеличения ее гидратации. Механизм действия отхаркивающих средств основан на снижении вязкости слизи за счет увеличения ее объема. При воздействии большинства из них активно увеличивается секреция слизи вследствие рефлекторного раздражения желез слизистой оболочки бронхов. Среди экс-

пекторантов выделяются рефлекторно действующие (термопсис, алтей, солодка, терпингидрат, эфирные масла) и препараты резорбтивного действия (натрия и калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат). Рефлекторно действующие препараты при приеме внутрь оказывают раздражающее действие на рецепторы желудка и рефлекторно усиливают секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов. Препараты резорбтивного действия всасываются в желудочно-кишечном тракте, выделяются слизистой оболочкой бронхов и увеличивают бронхиальную секрецию, разжижая мокроту и облегчая отхаркивание [36, 40]. Ограничением для приема экспекторантов является неэффективность кашля, возникающая в силу разных причин, слабости дыхательной мускулатуры, травмы грудной клетки, подавленного кашлевого рефлекса в результате поражений центральной нервной системы, приема психотропных препаратов и т. д. Также нужно иметь в виду, что при гипергидратации могут усилиться отек слизистой оболочки бронха и нарушиться центральная гемодинамика, что особенно опасно при выраженной бронхиальной обструкции и застойной СН. Ингаляционные экспекторанты являются сильными провокаторами бронхоспазма, при этом требуется их крайне осторожное назначение больным с исходным нарушением бронхиальной проходимости и гиперреактивностью бронхов.

**Мукокинетические препараты** — средства, облегчающие движение мокроты по бронхиальному дереву прежде всего за счет активации мукоцилиарного клиренса и уменьшения бронхиального сопротивления. К ним относятся  $\beta_2$ -агонисты, основной эффект которых — бронходилатация — наиболее эффективный дренаж бронхиального содержимого, а также усиление частоты биения ресничек эпителия [41].

**Муколитические препараты.** Среди средств, влияющих на вязкость мокроты за счет лизирования полимерных структур, выделяются энзимы и муколитические препараты, содержащие тиоловую группу, гидролизующую муцин. Наиболее хорошо изученным тиоловым муколитическим препаратом является N-ацетилцистеин. Он обладает двойным эффектом — расщепляет дисульфидные связи полимеров муцина, делая мокроту менее вязкой, и блокирует свободнорадикальную активность, что имеет значение при хронической дыхательной недостаточности. Применяются при заболеваниях верхних дыхательных путей с выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета и при заболеваниях нижних дыхательных путей, как острых (трахеит, бронхит, пневмония), так и хронических (хронический бронхит, БА) [18, 40].

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения при банальных ОРВИ, не требующих специфического лечения, а лишь принятия симптоматических мер, при лечении неосложненного кашля применяются грудные сборы от кашля. Грудной сбор — это набор целебных трав, отвар которых способствует облегчению выведения мокроты, оказывает комплексное противомикробное и противовоспалительное действие на легкие и бронхи.

Грудные сборы различаются составом входящих в них ингредиентов:

- № 1 – алтей, душица, мать-и-мачеха;
- № 2 – мать-и-мачеха, подорожник, солодка;
- № 3 – шалфей, анис, сосновые почки, алтей, солодка, фенхель;
- № 4 – чабрец, солодка, душица, липа, мята, мать-и-мачеха, подорожник, сосновые почки, календула, медуница.

Применение грудных сборов опасно возникновением аллергических реакций.

При установлении причины возникновения кашля в первую очередь должно проводиться этиотропное или патогенетическое лечение основного заболевания. Как правило, при эффективном лечении болезни, сопровождающейся кашлем, он исчезает. К сожалению, в ряде случаев причину кашля установить не удастся: даже в странах с высоким уровнем диагностики пациенты, страдающие хроническим кашлем неясной этиологии, составляют от 10 до 38 % и лечатся, как правило, симптоматически [42].

С учетом того, что кашель – не самостоятельное заболевание, а клинический симптом (нередко единственный) какого-либо заболевания или патологического состояния, попытки устранения этого симптома без уточнения природы кашля ошибочны.

## Заключение

Нужно иметь в виду, что успех назначенной терапии всегда есть результат грамотно проведенной диагностики основного заболевания. Важно не забывать, что для назначения любого препарата есть свои четкие показания, учитывая которые, возможно не только не навредить, но и помочь пациенту, значительно улучшив его качество жизни.

Конфликт интересов отсутствует.  
There is no conflict of interest.

## Литература

1. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G. et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1132–1148. DOI: 10.1183/09031936.00218613.
2. Бунятян Н.Д., Угешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики. *Русский медицинский журнал.* 2010; 18: 1145–1149.
3. Даниляк И.Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение. *Пульмонология.* 2001; 3: 33–37.
4. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Царев С.А. и др. Клинические синдромы в аллергологии и иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
5. Баранова И.С. Навязчивый кашель. *Качество жизни. Профилактика.* 2007; 2.
6. Widdicombe J.G. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (7): 1193–202.
7. Everett C.F., Morice A.H. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir. Med.* 2007; 101 (2): 345–348.
8. Leith D.E., Brain J., Proctor D et al. Cough. In: Respiratory defense mechanisms. New York: Marcel Dekker; 1977: 545–592.
9. Bucca C., Rollaa G., Pinn G. et al. Hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patients with captopril-induced cough. *Chest.* 1990; 98 (5): 1133–1137.
10. Tanaka K., Akechi T., Okuyama T. et al. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else. *J. Pain. Symptom Manage.* 2002; 23 (6): 490–500.
11. Wynder E.L., Lemon F.R., Mantel N. Epidemiology of persistent cough. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1965; 91: 679–700.
12. Кокосов А.Н. Основы пульмонологии: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1976.
13. Снимщикова И.А., Медведев А.И., Красников В.В. Кашель у детей: современный взгляд на проблему. *Трудный пациент.* 2004; 2 (9): 42–46.
14. Banner A.S. Cough: Physiology, evaluation and treatment (review). *Lung.* 1986; 164 (2): 79–92.
15. Etter J.F. Short-term change in self-reported COPD symptoms after smoking cessation in an internet sample. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (6): 1249–1255.
16. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: Эхо; 2012.
17. Сильвестров В.П. Кашель. *Терапевтический архив.* 1992; 64 (3): 136–139.
18. Мёрта Дж. Справочник врача общей практики. М.: Практика; 1998.
19. Аверьянов А.В. Методологические подходы к диагностике и терапии хронического кашля: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
20. Griffin J.P., Koch K.A., Nelson J.E. et al. Palliative care consultation, quality-of-life measurements, and bereavement for end-of-life care in patients with lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 132 (3, Suppl.): 404S–422S.
21. Godden D.J., Borland C., Lowry R. et al. Chemical specificity of coughing in man. *Clin. Sci.* 1986; 70: 301–306.
22. Пальчун В.Т., ред. Оториноларингология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
23. Braman S.S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129 (Suppl.): 138S–146S.
24. Davis S.F., Sutter R.W., Strebel P.M. et al. Concurrent outbreaks of pertussis and Mycoplasma pneumoniae infection: clinical and epidemiological characteristics of illnesses manifested by cough. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 621–628.
25. Wright S.W., Edwards K.M., Decker M.D. et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA.* 1995; 13: 1044–1046.
26. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: Карманное руководство для практических врачей. М.: Атмосфера; 2006.
27. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C. et al. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129 (1, Suppl.): 1S–23S.
28. Крылов АА, Крылова ГС. Кашель. *Клиническая медицина.* 2001; 4: 59–62.
29. Борискина И.Е., Тараканова Н.В. Синдром хронического кашля: диагностический поиск. В кн.: Сборник материалов X Съезда педиатров России "Пути повышения эффективности медицинской помощи детям". М.; 2005: 58.
30. Тимина В.П., Горина Л.Г., Павлова Л.А. и др. Клиника и новые подходы к диагностике респираторного микоплазмоза детей. В кн.: Материалы V Российского съезда врачей-инфекционистов. М.; 1998: 308–309.
31. Дворецкий Л.И. Кашель: дифференциальный диагноз. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (3): 5–8.

32. Dicipinigaitis P.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (Suppl. 1): 169S–173S.
33. Ewald B., Ewald D., Thakkinstian A., Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern. Med. J.* 2008; 38 (2): 101–113.
34. Kappler M., Lang T. Gastroesophageal Reflux und Atemwegserkrankungen. *Monatsschrift Kin-derheikd.* 2005; 153: 220–227.
35. Березняков И.Г. Механизмы возникновения кашля. *Новости медицины и фармации.* 2005; 20–22 (180–182): 3–7.
36. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике. *Русский медицинский журнал.* 2004; 1: 40–43.
37. Anthonisen N., Connett J., Kiley J. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of COPD. *JAMA.* 1994; 272: 1497–505.
38. Smucny J. Flynn C., Becker L., Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 1:CD001726.
39. McCrory D., Brown C., Gelfand S. et al. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001; 119: 1190–209.
40. Волков А.В. Противокашлевые, муколитические и отхаркивающие средства. Что выбрать? *Русский медицинский журнал.* 2008; 4: 239–241.
41. King M., Brock G., Lundell C. Clearance of mucus by simulated cough. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58 (6): 1776–1782.
42. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. Дифференциальный подход к лечению кашля. *Справочник поликлинического врача.* 2008; 12: 4–8.
11. Wynder E.L., Lemon F.R., Mantel N. Epidemiology of persistent cough. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1965; 91: 679–700.
12. Kokosov A.N. Pulmonology Primer. Practical Handbook. Moscow: Meditsina; 1976 (in Russian).
13. Snimshchikova I.A., Medvedev A.I., Krasnikov V.V. Cough in children: current view. *Trudnyy patsient.* 2004; 2 (9): 42–46 (in Russian).
14. Banner A.S. Cough: Physiology, evaluation and treatment (review). *Lung.* 1986; 164 (2): 79–92.
15. Etter J.F. Short-term change in self-reported COPD symptoms after smoking cessation in an internet sample. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (6): 1249–1255.
16. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Cough. Moscow: Ekho; 2012 (in Russian).
17. Sil'vestrov V.P. Cough. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1992; 64 (3): 136–13. (in Russian).
18. Murtagh J. General Practice. Moscow: Praktika, 1998 (in Russian).
19. Aver'yanov A.V. Methodological approach to diagnosis and therapy of chronic cough: Diss. Moscow; 1999 (in Russian).
20. Griffin J.P., Koch K.A., Nelson J.E. et al. Palliative care consultation, quality-of-life measurements, and bereavement for end-of-life care in patients with lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007; 132 (3, Suppl.): 404S–422S
21. Godden D.J., Borland C., Lowry R. et al. Chemical specificity of coughing in man. *Clin. Sci.* 1986; 70: 301–306.
22. Pal'chun V.T., ed. Otolaryngology. National guidelines. Compendium. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
23. Braman S.S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (Suppl.): 138S–146S.
24. Davis S.F., Sutter R.W., Strebel P.M. et al. Concurrent outbreaks of pertussis and Mycoplasma pneumoniae infection: clinical and epidemiological characteristics of illnesses manifested by cough. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 621–628.
25. Wright S.W., Edwards K.M., Decker M.D. et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA.* 1995; 13: 1044–1046.
26. Avdeev S.N. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pocket Guidelines for Practitioners. Moscow: Atmosfera; 2006 (in Russian).
27. Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C. et al. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (1, Suppl.): 1S–23S.
28. Krylov A.A., Krylova G.S. Cough. *Klinicheskaya meditsina.* 2001; 4: 59–62 (in Russian).
29. Boriskina I.E., Tarakanova N.V. Chronic cough syndrome: diagnostic work-up. In: Proceedings of the 10<sup>th</sup> Conference of Pediatricians of Russia. Moscow; 2005: 58 (in Russian).
30. Timina V.P., Gorina L.G., Pavlova L.A. et al. Clinical features and novel approach to diagnosis of Mycoplasma respiratory infection in children. In: Proceedings of the 5<sup>th</sup> Russian Conference of Infectious Disease Specialists. Moscow; 1998: 308–309 (in Russian).
31. Dvoretzkiy L.I. Cough: differentiated diagnosis. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (3): 5–8 (in Russian).
32. Dicipinigaitis P.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (Suppl. 1): 169S–173S.
33. Ewald B., Ewald D., Thakkinstian A., Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern. Med. J.* 2008; 38 (2): 101–113.

Поступила 06.05.15  
УДК УДК 616.24-008.41-092

## References

1. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G. et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1132–1148. DOI: 10.1183/09031936.00218613.
2. Bunyatyan N.D., Uteshev D.B., Sviridenko A.V. Diagnosis and treatment of cough in general practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; 18: 1145–1149 (in Russian).
3. Danilyak I.G. Cough: etiology, pathophysiology, diagnosis, treatment. *Pul'monologiya.* 2001; 3: 33–37 (in Russian).
4. Elisyutina O.G., Fedenko E.S., Tsarev S.A. et al. Clinical syndromes in allergology and immunology. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
5. Baranova I.S. Obsessive cough. *Kachestvo zhizni. Profilaktika.* 2007; 2 (in Russian).
6. Widdicombe J.G. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (7): 1193–202.
7. Everett C.F., Morice A.H. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir. Med.* 2007; 101 (2): 345–348.
8. Leith D.E., Brain J., Proctor D et al. Cough. In: Respiratory defense mechanisms. New York: Marcel Dekker; 1977: 545–592.
9. Bucca C., Rollaa G., Pinn G. et al. Hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patients with captopril-induced cough. *Chest*. 1990; 98 (5): 1133–1137.
10. Tanaka K., Akechi T., Okuyama T. et al. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic

34. Kappler M., Lang T. Gastroesophagealer Reflux und Atemwegserkrankungen. *Monatsschrift Kin-derheikd.* 2005; 153: 220–227.
35. Bereznyakov I.G. Cough mechanisms. *Novosti meditsiny i farmatsii.* 2005; 20–22 (180–182): 3–7 (in Russian).
36. Zakharova I.N., Korovina N.A., Zaplatnikov A.L. Choice and administration of cough suppressants, expectorants and mucolytic drugs in pediatrics. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2004; 1: 40–43 (in Russian).
37. Anthonisen N., Connett J., Kiley J. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of COPD. *JAMA.* 1994; 272: 1497–505.
38. Smucny J. Flynn C., Becker L., Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 1:CD001726.
39. McCrory D., Brown C., Gelfand S. et al. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest.* 2001; 119: 1190–209.
40. Volkov A.V. Cough suppressants, mucolytics and expectorants: how to choose? *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; 4: 239–241 (in Russian).
41. King M., Brock G., Lundell C. Clearance of mucus by simulated cough. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58 (6): 1776–1782.
42. Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G. Differentiated approach to treatment cough. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2008; 12: 4–8 (in Russian).

**Информация об авторах**

*Никитин Владимир Анатольевич* – к. м. н. ассистент кафедры терапии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (920) 414-76-52; e-mail: v.nikitin1@bk.ru

*Маркс Светлана Ивановна* – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (904) 214-58-27; e-mail: marx.s@mail.ru

*Толстых Елена Михайловна* – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (950) 770-86-38; e-mail: tolstykh-1980@mail.ru

*Васильева Людмила Валентиновна* – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (910) 347-36-87; e-mail: ludmilvasil@mail.ru

**Author information**

*Nikitin Vladimir Anatol'evich*, PhD, Assistant Lecturer at Department of Therapy, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (920) 414-76-52; e-mail: v.nikitin1@bk.ru

*Marks Svetlana Ivanovna*, Assistant Lecturer at Department of Propaedeutics of Internal Diseases; N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (904) 214-58-27; e-mail: marx.s@mail.ru

*Tolstykh Elena Mikhaylovna*, PhD, Assistant Lecturer at Department of Propaedeutics of Internal Diseases; N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (950) 770-86-38; e-mail: tolstykh-1980@mail.ru

*Vasil'eva Lyudmila Valentinovna*, MD, Professor, Head of Department of Therapy, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 347-36-87; e-mail: ludmilvasil@mail.ru

Received May 06, 2015

UDC УДК 616.24-008.41-092

# Поражение легких как осложнение терапии амиодароном

*Н.Т.Ватутин<sup>1,2</sup>, Г.Г.Тарадин<sup>1</sup>, Ю.П.Гриценко<sup>1</sup>*

1 – ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»: 83003, Украина, Донецк, пр. Ильича, 16;

2 – ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины»: 83000, Украина, Донецк, Ленинский проспект, 47

## Резюме

В обзоре представлены литературные данные об одном из самых опасных побочных эффектов антиаритмического препарата III класса амиодарона – поражении легких, т. н. амиодарон-индуцированной легочной токсичности (АИЛТ). Проанализированы данные о распространенности этого осложнения, факторов, предрасполагающих к его развитию, взаимосвязь дозирования, длительности приема амиодарона и вероятности развития АИЛТ. Освещены вопросы клинической фармакологии и наиболее распространенных побочных эффектов амиодарона. Описаны патофизиологические, патоморфологические особенности, клинические проявления и осложнения АИЛТ, включая диффузный пневмонит, бронхолит, дыхательную недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром. С целью диагностики АИЛТ отмечены характерные результаты лабораторных, инструментальных методов исследования, в частности оценка функции внешнего дыхания, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография высокого разрешения и биопсия легких. Лечебные приемы при ведении пациентов с АИЛТ включают снижение дозировки, полное прекращение приема препарата и назначение глюкокортикостероидов. В профилактических целях для снижения риска развития АИЛТ рекомендована изначальная спирометрическая оценка функции легких, рентгенографический контроль и информирование пациентов о возможных проявлениях этого тяжелого легочного осложнения при лечении амиодароном.

**Ключевые слова:** амиодарон, антиаритмические препараты, побочные эффекты, амиодарон-индуцированная легочная токсичность.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-246-253

# Lung injury as a complication of treatment with amiodarone

*N.T.Vatutin<sup>1, 2</sup>, G.G.Taradin<sup>1</sup>, Yu.P.Gritsenko<sup>1</sup>*

1 – M.Gor'kiy Donetsk National Medical University: 16, Il'icha av., Donetsk, 83005, Ukraine;

2 – V.K.Gusak' State Institute of Emergent and Reconstructive Surgery, National Academy of Medical Science: 47, Leninskiy av., Donetsk, 83000, Ukraine

## Summary

This is a review of current literature on lung injury which is one of the most hazardous adverse effects of an antiarrhythmic agent amiodarone referred to as amiodarone-induced pulmonary toxicity (AIPT). Finding on AIPT prevalence, risk factors, dose dependence, therapy duration and probability of AIPT occurrence have been analyzed. Issues of clinical pharmacology and the most common adverse effects of amiodarone have been discussed. Pathophysiological and pathological features and clinical manifestations of AIPT including diffuse pneumonitis, bronchiolitis, respiratory failure and acute respiratory distress syndrome have been described. Diagnosis of AIPT is based on routine methods such as lung function tests, chest X-ray, high-resolution computed tomography, and lung tissue biopsy. Management approaches include dose reduction or drug withdrawal and administration of systemic steroids. Preventive measures include baseline spirometry, regular X-ray examination and information about symptoms of this complication provided to the patients.

**Key words:** amiodarone, antiarrhythmic drugs, adverse effects, amiodarone-induced pulmonary toxicity.

Амиодарон – антиаритмический препарат III класса по классификации *E.M.V.Williams* (1984) [1] – в настоящее время является одним из наиболее эффективных и используемых средств для лечения и предупреждения различных наджелудочковых и желудочковых аритмий [2]. По некоторым данным за последние десятилетия частота применения амиодарона в разных странах возросла в несколько раз [3–5]. Однако как и все другие антиаритмические препараты, амиодарон обладает рядом серьезных побочных эффектов. В связи с увеличением частоты его назначения терапевтами и кардиологами отмечается существенный рост числа больных с осложнениями, обусловленными применением препарата [6–7]. Среди разнообразных побочных эффектов амиодарона следует назвать кардиальные (блокады сердца, брадикардия, проаритмический эффект), эндокринные (дисфункция щитовидной

железы), желудочно-кишечные (диспепсия, повышение уровня печеночных ферментов), кожные (изменение цвета, фотосенсибилизация, облысение), неврологические (тремор, атаксия, бессонница), разнообразные нарушения зрения. Наибольшую опасность представляет поражение легких с развитием т. н. амиодарон-индуцированной легочной токсичности (АИЛТ) [8, 9]. Настоящий обзор посвящен основным вопросам распространенности, патоморфологических, клинических особенностей, диагностики, лечения и предупреждения развития поражения легких, обусловленных приемом амиодарона.

## Эпидемиология

Установлено, что риск развития токсичности амиодарона возрастает по мере увеличения его концентрации в плазме крови. Так, при ежедневном приеме

амиодарона в дозе  $\geq 400$  мг частота развития АИЛТ достигает 5–15 % [4], тогда как при приеме более низкой дозы (200 мг в сутки) ее риск не превышает 2 % [10].

В связи с уникальной особенностью амиодарона накапливаться в органах и тканях опасность развития амиодаронового повреждения легких зависит не только от разовой дозы, но и от длительности приема [7]. Хотя АИЛТ может возникнуть в любое время после начала лечения, считается, что при суточной дозе в 400 мг пик риска ее наступления появляется через 2 мес., а при дозе 200 мг в сутки — спустя  $> 2$  лет [11].

Вероятно, как таковых «безопасной» дозы амиодарона и определенного срока его приема для возникновения такого грозного осложнения, каким является АИЛТ [12], не существует. Поражение легких может развиваться при любой дозе амиодарона и в любой момент во время его приема, что подчеркивает необходимость внимательного наблюдения пациентов в течение терапии [13].

Установлено, что АИЛТ чаще наблюдается у мужчин, а риск развития заметно увеличивается с возрастом [11]. Лица с отмеченной ранее какой-либо бронхолегочной патологией также более уязвимы для этого осложнения [7]. Не исключено, что подверженность АИЛТ зависит от этнических и расовых факторов. Так, у населения Японии частота АИЛТ почему-то превышает 10 %, даже несмотря на то, что средняя поддерживающая доза амиодарона не превышает 150 мг в сутки [14].

По результатам весьма интересных и предостерегающих наблюдений [15, 16] показано, что вспомогательное воздействие кислорода, особенно в больших концентрациях, изолировано или вместе с механической вентиляцией легких может стимулировать развитие или клинические проявления АИЛТ. Из этих наблюдений следует, что пациенты, получающие амиодарон, которым планируются операции с применением кислорода и искусственной вентиляции легких, особенно на органах грудной полости, являются контингентом высокого риска развития этого поражения легких [13, 17].

## Клиническая фармакология

При пероральном приеме амиодарон всасывается медленно и неполностью, однако если принимать его во время еды, то его биологическая усвояемость заметно повышается. Важным свойством амиодарона является высокая липофильность, он в значительной степени накапливается в жировой ткани и перфузируемых органах, таких как печень, легкие, кожа и селезенка [18]. Большой объем распространения препарата способствует отсроченному началу действия при пероральном применении (2–3 дня) и долгому периоду полувыведения (от 1 мес. до 0,5 года) [19]. При внутривенном введении антиаритмический эффект амиодарона, а также некоторые осложнения, к примеру, кардиальные, развиваются значительно быстрее, иногда даже спустя несколько минут или часов.

Амиодарон метаболизируется в основном в печени до дезэтиламиодарона при помощи ферментной системы цитохрома P450 [7]. В результате такого метаболизма препарат выводится через желчевыводительную систему и только малое количество амиодарона и его метаболита можно обнаружить в моче.

При рассмотрении возможных методов лечения в случаях АИЛТ следует помнить, что ни сам препарат, ни его главный метаболит, к сожалению, не выводятся при помощи различных средств диализа [20].

## Патоморфология

Считается, что амиодарон и его метаболиты способны повреждать легочную ткань напрямую, за счет цитотоксического эффекта [3, 7]. Этот эффект обусловлен бензофурановой частью молекулы амиодарона и йодом, входящим в его состав. Кроме того, это повреждение осуществляется опосредованно, через иммунный механизм, что подтверждается нахождением цитотоксических Т-клеток в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с развившейся АИЛТ [21]. Помимо этого, амиодарон может инициировать выработку токсичных кислородных радикалов, которые непосредственно способны повреждать клетки легочной ткани, а также содействовать накоплению в ней фосфолипидов [7].

При микроскопическом исследовании поражение легких у пациентов с АИЛТ, как правило, напоминает диффузный интерстициальный пневмонит. Отмечается гиперплазия пневмоцитов 2-го типа и расширение альвеолярных перегородок с воспалительным клеточным инфильтратом и выраженностью интерстициального фиброза разной степени. При световой микроскопии можно также увидеть вакуолизацию цитоплазмы в альвеолярных пневмоцитах, бронхиальных эпителиальных и эндотелиальных клетках [8]. Весьма характерным признаком такого повреждения легких является накопление заполненных липидами пенистых макрофагов в альвеолярных пространствах.

Ультраструктурное исследование этих клеток обычно выявляет мембраносвязанные липидные пластинчатые тельца, похожие на накопление сурфактантов [22]. Следует отметить, что подобные пенистые макрофаги, иногда с включением пластинчатых телец, были обнаружены и у здоровых лиц, у которых проводилось длительное лечение амиодароном [7]. По всей видимости, эти пенистые альвеолярные макрофаги и цитоплазматические пластинчатые тельца не являются специфичными для АИЛТ, а их наличие указывает лишь на то, что пациент находится на терапии амиодароном определенное время [21].

Как уже отмечалось, в некоторых случаях при АИЛТ микроскопически выявляются небольшие признаки воспалительного процесса в легочной ткани, а также отчетливые проявления неспецифического фиброза легких, однако подобная картина может наблюдаться и у пациентов, длительно при-

нимающих амиодарон без клинических признаков его токсического действия [11].

Относительно редким проявлением токсического эффекта амиодарона является очаговый облитерирующий бронхиолит, который обычно осложняется пневмонией или в тяжелых случаях — диффузным альвеолярным повреждением легких [23]. Иногда при АИЛТ выявляются признаки альвеолярного кровотечения [24].

При аутопсии умерших вследствие АИЛТ в ткани легких обнаруживаются пенистые макрофаги, деструкция альвеол с образованием гиалиновых мембран и уплотнение межальвеолярных перегородок [25].

## Клиническая картина

Клинические проявления АИЛТ чрезвычайно вариабельны и большинство врачей, контактируя с такими пациентами, всегда испытывают определенные диагностические трудности. В ряде случаев амиодароновая интоксикация «стартует» с картины банального бронхита. Следует подчеркнуть, что о развитии АИЛТ следует думать в течение всего периода терапии: от начала до длительных сроков лечения. Сообщается, что АИЛТ развилась буквально спустя считанные дни после начала лечения амиодароном [26]. Иногда «амиодароновое легкое» ошибочно принимают за обострение хронического обструктивного заболевания легких, особенно в случаях, когда пациент длительное время страдает легочной патологией или имеет определенные факторы риска его развития (курение, работа во вредных условиях) [27, 28]. Относительно часто АИЛТ начинается с картины альвеолярной / интерстициальной пневмонии с подострым началом и вялым затяжным течением. В таких случаях у больных появляется затруднение дыхания, одышка, непродуктивный кашель, недомогание, повышение температуры тела и иногда плевритическая боль в грудной клетке. При аускультации часто выявляются рассеянные сухие и локальные влажные разнокалиберные хрипы, а при внимательной перкуссии иногда определяются зоны притупления перкуторного звука [11, 13]. Тем не менее в начале развития патологического процесса, особенно в случае его легкого течения, данные врачебного осмотра могут быть непримечательными.

Наиболее драматичным проявлением АИЛТ является быстро прогрессирующий диффузный пневмонит с острой дыхательной недостаточностью и картиной, типичной для острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [28]. Впервые это осложнение было зарегистрировано после инфузии йодсодержащего контрастного вещества для легочной ангиографии [4]. В последующие годы случаи ОРДС неоднократно наблюдались после диагностической ангиографии у пациентов, которым планировалась операция на сердце или легких, причем все эти больные, как правило, находились на лечении амиодароном длительное время [11, 15]. Сообщается также, что частота ОРДС после операции на легких у пациентов, принимавших амиодарон, достигает

11 % vs 1,8 % у больных, не получавших этот антиаритмический препарат [29]. Интересно также, что ОРДС значительно чаще наблюдался не только у лиц, получавших профилактически амиодарон до операции, но и в послеоперационном периоде для лечения впервые возникшей аритмии [17, 25, 29]. При тяжелых формах такой интоксикации, например, при диффузном бронхиолите, у больных развивается характерная картина острой легочной недостаточности с непереносимой одышкой, диффузными разнокалиберными хрипами, нарастающей гипоксемией, часто переходящей в гипоксемическую кому.

Подверженность АИЛТ существенно возрастает у пациентов, которым планируется крупные кардиоторакальные операции в связи с хроническими заболеваниями сердца или легких, требующих механической вентиляции легких и ингаляций кислорода в послеоперационном периоде [15].

Постепенно или после острого дебюта амиодарон-индуцированного повреждения легких у 5–7 % больных развивается прогрессирующий фиброз легких с тяжелой одышкой, диффузными хрипами, гипоксемией, тяжелой десатурацией после малейших физических нагрузок и постепенная потеря массы тела.

Необычным проявлением АИЛТ является альвеолярное кровотечение с последующим гемоптизисом [24]. В связи с уникальной способностью амиодарона к накоплению в различных органах и тканях при осмотре пациентов с АИЛТ нередко можно найти и его внелегочные побочные эффекты — изменения со стороны сердца, щитовидной железы, кожи и печени [30].

Таким образом, клинически АИЛТ может проявляться картиной бронхита, пневмонии (очаговой, как правило, многофокусной и билатеральной), бронхиолита, альвеолита и в крайне тяжелых случаях — ОРДС. Финалом легочной токсичности амиодарона может быть развитие диффузного пневмосклероза (пневмофиброза) с тяжелой гипоксемией и дыхательной недостаточностью [3].

## Дополнительные методы исследования

### Лабораторные

При лабораторном обследовании у больных АИЛТ иногда выявляются лейкоцитоз и эозинофилия [11]. Нередко наблюдается и повышение уровня лактатдегидрогеназы, а также муциноподобного гликопротеина, который часто выявляется при других интерстициальных заболеваниях легких [31].

### Инструментальные

Спирографически у больных АИЛТ обнаруживаются снижение дыхательных объемов легких, при бронхиолите особенно резко падает объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. Считается типичным, но не специфичным снижением диффузионной способности легких для монооксида углерода. По данным пульсоксиметрии наблюдается снижение

сатурации артериальной крови кислородом различной степени в зависимости от тяжести поражения легких [7].

### Радиологические

Радиологические исследования играют важнейшую роль в диагностике АИЛТ. Так, при рентгенографии органов грудной клетки у таких больных обычно обнаруживаются очаговые или диффузные инфильтраты, которые обычно являются двусторонними и нередко мигрирующими. На рис. 1 представлен обзорный рентгенографический снимок (фронтальная позиция) у 54-летнего мужчины, которому был назначен амиодарон (суточная доза 150–730 мг в связи с устойчивой желудочковой тахикардией) на протяжении 2 суток. После восстановления синусового ритма у больного появились лихорадка, лейкоцитоз и рентгенологические изменения, демонстрирующие двустороннюю альвеолярную и интерстициальную инфильтрацию легочных полей. Следует отметить, что подобных изменений не наб-



Рис. 1. Рентгенологические признаки поражения легких при применении амиодарона  
Figure 1. Radiological signs of amiodarone-induced lung injury

людилось как при поступлении, так и после отмены амиодарона [26]. Иногда рентгенологическая картина легких за счет инфильтратов представлена в виде матового стекла [26].

Следует отметить, что правое легкое, особенно его верхняя доля, поражается чаще, чем левое [8, 11, 13].

Неоценимую информацию можно получить при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). С ее помощью значительно чаще, чем при обычной рентгенографии, у пациентов обнаруживаются затемнение по типу матового стекла и двусторонние интерстициальные, альвеолярные или смешанные инфильтраты [7]. Типичными для АИЛТ считаются паренхиматозные инфильтраты высокой плотности [13]. В ряде случаев при амиодароновом повреждении легких с помощью КТВР выявляются мигрирующие узелково-очаговые опухолевидные тени. Они могут быть одиночными или множественными и часто располагаются на периферии легких. Кроме того, нередкой находкой при КТВР являются плотные бибазальные ретикулярные затемнения с тракционными бронхоэктазами и зонами фиброза легких. У некоторых больных также выявляют утолщение листков плевры (особенно в зоне соседней с плотным инфильтратом) и жидкость в плевральной полости [11].

Более необычным рентгенографическим проявлением АИЛТ считается обнаружение единичных или множественных легочных узелков или массовых помутнений [5]. Чаще всего они локализируются в верхних долях, на их периферии, граничащие с плеврой [5, 32]. По-видимому, эти узелки образуются в результате локализованного накопления препарата в местах бывшего воспаления и нередко ошибочно принимаются за злокачественные новообразования легких. В отличие от опухоли, эти узелки при позитронно-эмиссионной томографии интенсивно поглощают фтордезоксиглюкозу [32].

### Морфологические данные

При биопсии легких больных АИЛТ обычно выявляется облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией и пневмосклероз (рис. 2) [7, 13, 28].

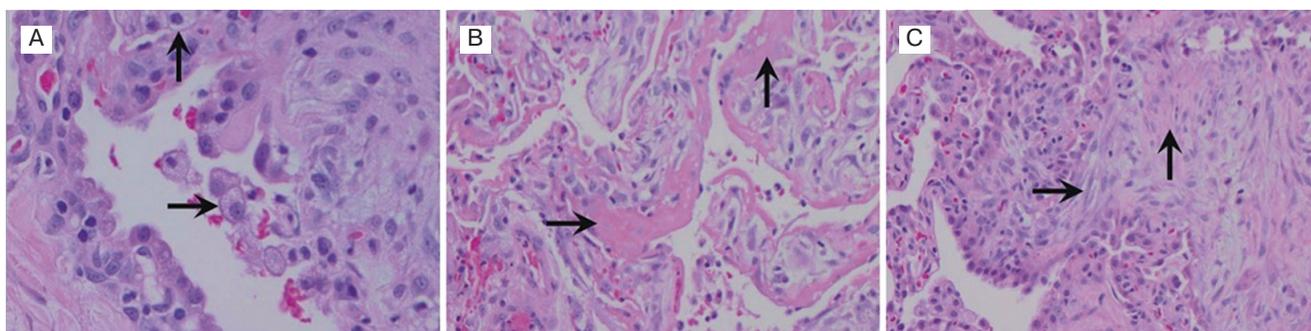


Рис. 2. Морфологические изменения, характерные для АИЛТ: стрелками отмечены: А – макрофаги, заполненные холестерином; В – гиалиновая пролиферация мембран; С – очаги интерстициального фиброза. Окраска гематоксилином-эозином. Адаптировано из N.Nacca et al. (2012) [28]

Figure 2. Pathological changes typical for amiodarone-induced pulmonary toxicity. Arrows indicate: A, cholesterol-laden macrophages; B, hyaline membrane proliferation; C, interstitial fibrosis foci. Hematoxylin and eosin staining. Adopted from N.Nacca et al., 2012 [28]

## Диагноз

АИЛТ следует заподозрить у любого пациента, принимающего амиодарон, у которого появились или усугубились признаки дыхательного дискомфорта, одышка, хрипы в легких, гипоксемия или легочные инфильтраты при обычной рентгенографии или компьютерной томографии [30, 33].

## Дифференциальный диагноз

АИЛТ дифференцируют с множеством патологических процессов — бронхитом, бактериальной, вирусной или грибковой пневмонией, туберкулезом, опухольными процессами, легочной эмболией, обострениями хронического обструктивного заболевания легких и легочной патологией, обусловленной кардиальным заболеванием, по поводу которого пациент принимает амиодарон.

В ряде случаев для исключения других причин диффузного поражения легких используется оптоволоконная бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией [11]. В случае, когда диагноз остается неясным, прибегают к открытой биопсии легких. Тем не менее этого следует по возможности избегать из-за вероятности быстрого ухудшения течения АИЛТ после прямых торакальных вмешательств [34].

## Лечение

При подозрении на АИЛТ следует немедленно прекратить прием амиодарона. При необходимости вместо него используются близкие по эффекту антиаритмические препараты (пропафенон, соталол) [3]. Для борьбы с собственно АИЛТ традиционно используются системные глюкокортикостероиды (ГКС), хотя серьезные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в которых была бы продемонстрирована их эффективность при этой патологии, на сегодняшний день отсутствуют. Как правило, преднизолон назначается в дозировке от 40 до 60 мг в сутки перорально с последующим постепенным снижением при достижении положительного клинического эффекта. Учитывая фармакокинетику амиодарона и его длительный период полувыведения, прием ГКС должен продолжаться от 4 до 12 мес. [35]. Есть также мнение, что чем тяжелее и коварнее начало заболевания, тем медленнее элиминируется амиодарон и тем длительнее должен быть прием ГКС [7].

Следует также помнить, что преждевременная отмена ГКС может вызвать рецидив процесса. Такие рецидивы особенно часто наблюдаются у лиц с высоким индексом массы тела, т. к. в их жировой ткани всегда имеется высокие запасы липофильного амиодарона [36]. При тяжелом течении АИЛТ, рефрактерной к терапии ГКС, имеется опыт успешного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации [37].

## Прогноз

Прогноз амиодарон-индуцированного заболевания легких, как правило, благоприятен только при ран-

ней постановке диагноза. Существует мнение, что изначальный размер и скорость развития легочного поражения являются маркерами худшего прогноза течения АИЛТ [38]. У многих больных прогрессирующий процесс может привести к фиброзу легких и летальному исходу. Уровень смертности особенно высок среди больных с развившимся амиодароновым ОРДС [17, 27].

## Профилактика

Пациенты, которые начинают принимать амиодарон, должны быть детально проинформированы о потенциально возможных побочных эффектах препарата и предупреждены о необходимости немедленного оповещения лечащего врача в связи с появлением любых респираторных симптомов. Перед началом терапии амиодароном больному необходимо сделать контрольный рентгеновский снимок легких и провести спирометрическую оценку функции внешнего дыхания (ФВД). Эти доступные исследования служат базовыми ориентирами, если в процессе лечения возникнет предположение о развитии у пациента АИЛТ. Кроме того, больные, длительно принимающие амиодарон, должны ежегодно повторять рентгенологическое исследование легких [12].

При возникновении подозрения на развитие АИЛТ пациенту необходимо в срочном порядке сделать рентгенологическое исследование органов грудной клетки, провести повторное тестирование ФВД и сравнить полученные данные с результатами обследования, полученные перед началом терапии амиодароном. Все это помогает максимально рано диагностировать АИЛТ и своевременно провести необходимую терапию [10]. При длительной терапии амиодароном следует внимательно наблюдать за возможностью развития других побочных проявлений препарата. С этой целью необходимо регулярно тестировать функцию щитовидной железы, осуществлять мониторинг ферментов печени, а также предпринимать необходимые меры по защите кожи от солнечного воздействия.

К сожалению, в настоящее время пока нет проверенных действенных мер для предупреждения АИЛТ. Единственная стратегия, которая сейчас представляется наиболее эффективной — это использование наименьших возможных доз амиодарона для каждого конкретного пациента. Хотя в ходе экспериментов на животных показано, что при приеме витамина Е снижается степень повреждения легких после введения амиодарона [39], однако до сих пор нет аналогичных клинических исследований, которые показали бы, что прием витамина Е является эффективным профилактическим способом этого распространенного и серьезного осложнения.

## Заключение

В настоящее время имеется многочисленные сообщения о легочной токсичности амиодарона. Хотя частота этого осложнения снизилась в связи с ис-

пользованием меньших доз препарата, особенно при длительном его применении, количество регистрируемых случаев АИЛТ остается значительным, учитывая широкое использование амиодарона в практике. Клинические проявления легочной токсичности могут быть легкими, тяжелыми, крайне тяжелыми и представлять непосредственную угрозу для жизни больного. Кроме того, такое осложнение всегда создает определенные диагностические трудности для любого практического врача. Вместе с тем при своевременной диагностике и правильной лечебной тактике (отмена амиодарона и назначение ГКС) в большинстве случаев удается получить положительные результаты и спасти больных даже в самых сложных ситуациях. Наличие у пациента, принимающего амиодарон, базового рентгеновского снимка грудной клетки и данных тестирования функции легких значительно облегчает диагностику АИЛТ. Существенную помощь врачу в диагностике этого осложнения оказывают пациенты, изначально проинформированные о возможных легочных осложнениях амиодарона, сообщающие о появлении у них новых или утяжелении имеющихся респираторных симптомов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источники финансирования: представленная работа не имела никаких источников финансирования, не представляет скрытые, либо явные коммерческие, конъюнктурные, интересы, не несет никакой рекламной информации, в том числе со стороны медицинских и фармакологических компаний в Российской Федерации, Украине и других странах.

The authors do not have any conflict of interest.

Financial support. This article has not been sponsored, does not represent neither latent nor obvious commercial interests and does not contain any advertisement including that of medical and pharmacological companies of Russian Federation, Ukraine and other countries.

## Литература

- Williams E.M.V. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17: 129–147.
- Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 913–20.
- Мазур Н.А. Практическая кардиология. М.: ИД «Мед-практика»; 2012.
- Ernawati D.F., Stafford L., Hughes F.D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 66: 82–87.
- Jarand J., Lee A., Leigh R. Amiodaroma: an unusual form of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *CMAJ.* 2007; 176: 1411–1413.
- Range F.T. Amiodarone-induced pulmonary toxicity – a fatal case report and literature review. *Cardiovasc. Drugs.* 2013; 27 (3): 247–254. DOI: 10.1007/s10557-013-6446-0.
- Wolkove N., Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can. Respir. J.* 2009; 16: 43–48.
- Dharmarajan T.S., Shah A.B., Dharmarajan L. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: potentially fatal, recognize early during life! *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008; 56: 1363–1365.
- Papiris S.A., Triantafyllidou C., Kolilekas L. et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf.* 2010; 33: 539–558.
- Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G.V. et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Heart Rhythm.* 2007; 4: 1250–1259.
- Camus P., Martin W.J. II, Rosenow E.C. III. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 65–75.
- Sunderj R., Kanji Z., Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. *Can. J. Cardiol.* 2000; 16: 1435–1440.
- Ott M.C., Khor A., Leventhal J.P. et al. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest.* 2006; 123: 646–651.
- Fabiani I., Tacconi D., Grotti S. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity mimicking acute pulmonary edema. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2011; 12: 361–365.
- Ashrafian H., Davey P. Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *Chest.* 2001; 120: 275–282.
- Saussine M., Colson P., Alauzen M., Mary H. Postoperative acute respiratory distress syndrome: a complication of amiodarone associated with 100 percent oxygen ventilation. *Chest.* 1992; 102: 980–981.
- Greenspon A.J., Kidwell G.A., Hurley W., Mannion J. Amiodarone-related postoperative adult respiratory distress syndrome. *Circulation.* 1991; 84: 407–415.
- Siddoway L. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68: 2189–2196.
- Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA.* 2007; 298: 1312–1322.
- Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N. Eng. J. Med.* 2007; 356: 935–941.
- Schwaiblmair M., Berghaus T., Haeckel T. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? Clinical research in cardiology. *Germ. Card. Soc.* 2010; 99: 693–700.
- Malhotra A., Muse V.V., Mark E.J. An 82 year old man with dyspnea and pulmonary abnormalities. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N. Eng. J. Med.* 2003; 348: 1574–1585.
- Viswam D., Nair S.G., Patel V., Nagaraj. Ultra-short course of low-dose amiodarone-induced post-operative fatal pulmonary toxicity. *J. Assoc. Physicians. India.* 2011; 59: 443–447.
- Iskandar S.B., Abi-Saleh B., Keith R.L. et al. Amiodarone-induced alveolar hemorrhage. *South Med. J.* 2006; 99: 329–330.
- Handschin A.E., Lardinois D., Schneiter D. et al. Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity following lung resection. *Respiration.* 2003; 70: 310–312.
- Lee W., Ryu D.R., Han S.S. et al. Very early onset of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean. Circ. J.* 2013; 43: 699–701. DOI: org/10.4070/kcj.2013.43.10.699.
- Фещенко Ю.И., Рекалова Е.М., Бегоулева Ж.Б. и др. Два случая амиодарон-индуцированной легочной токсичности. *Український пульмонологічний журнал.* 2004; 4: 55–58.
- Nacca N.J., Bhamidipati C.M., Yuhico L.S. et al. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity. *Thorac. Dis.* 2012; 4 (6): 667–670. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.06.08.
- Van Mieghem W., Coolen L., Malysse I. et al. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest.* 1994; 105: 1642–1645.
- Chuang C.L., Chern M.S., Chang S.C. Amiodarone toxicity in a patient with simultaneous involvement of cornea, thyroid gland, and lung. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 64–68.

31. Endoh Y., Hanai R., Uto K. et al. Diagnostic usefulness of KL-6 measurements in patients with pulmonary complications after administration of amiodarone. *J. Cardiol.* 2000; 35: 121–127.
32. Azzam I., Tov N., Elias N., Naschitz J.E. Amiodarone toxicity presenting as a pulmonary mass and peripheral neuropathy: the continuing diagnostic challenge. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82: 73–75.
33. Tanawuttiwat T., Harindhanavudhi T., Hanif S., Sahloul M.Z. Amiodarone-induced alveolar haemorrhage: a rare complication of a common medication. *Heart Lung Circ.* 2010; 19 (7): 435–437. DOI: 10.1016/j.hlc.2010.01.008.
34. Aasbo J.D., Lawrence A.T., Krishnan K. et al. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 327–336.
35. Барламов П.Н., Мокрушина Ю.С., Щекотов В.В. Пневмопатия, индуцированная приемом амиодарона. *Клиническая медицина.* 2013; 91 (8): 64–66.
36. Okayasu K., Takeda Y., Kojima J. et al. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk of relapse. *Intern. Med.* 2006; 45: 1303–1307.
37. Benassi F., Molardi A., Righi E. et al. ECMO for pulmonary rescue in an adult with amiodarone-induced toxicity. *Heart Vessels.* 2015; 30 (3): 410–415. DOI: 10.1007/s00380-014-0487-6.
38. Mankikian J., Favelle O., Guillon A. et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 638–646.
39. Card J.W., Racz W.J., Brien J.F., Massey T.E. Attenuation of amiodarone induced pulmonary fibrosis by vitamin E is associated with suppression of transforming growth factor-beta1 gene expression but not prevention of mitochondrial dysfunction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 304: 277–283.
40. Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G.V. et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Heart Rhythm.* 2007; 4: 1250–1259.
41. Camus P., Martin W.J. II, Rosenow E.C. III. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 65–75.
42. Sunderj R., Kanji Z., Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. *Can. J. Cardiol.* 2000; 16: 1435–1440.
43. Ott M.C., Khor A., Leventhal J.P. et al. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest.* 2006; 123: 646–651.
44. Fabiani I., Tacconi D., Grotti S. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity mimicking acute pulmonary edema. *J. Cardiovasc. Med.* (Hagerstown). 2011; 12: 361–365.
45. Ashrafian H., Davey P. Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *Chest.* 2001; 120: 275–282.
46. Saussine M., Colson P., Alauzen M., Mary H. Postoperative acute respiratory distress syndrome: a complication of amiodarone associated with 100 percent oxygen ventilation. *Chest.* 1992; 102: 980–981.
47. Greenspon A.J., Kidwell G.A., Hurley W., Mannion J. Amiodarone-related postoperative adult respiratory distress syndrome. *Circulation.* 1991; 84: 407–415.
48. Siddoway L. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68: 2189–2196.
49. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA.* 2007; 298: 1312–1322.
50. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N. Eng. J. Med.* 2007; 356: 935–941.
51. Schwaiblmair M., Berghaus T., Haeckel T. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? Clinical research in cardiology. *Germ. Card. Soc.* 2010; 99: 693–700.
52. Malhotra A., Muse V.V., Mark E.J. An 82 year old man with dyspnea and pulmonary abnormalities. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N. Eng. J. Med.* 2003; 348: 1574–1585.
53. Viswam D., Nair S.G., Patel V., Nagaraj. Ultra-short course of low-dose amiodarone-induced post-operative fatal pulmonary toxicity. *J. Assoc. Physicians. India.* 2011; 59: 443–447.
54. Iskandar S.B., Abi-Saleh B., Keith R.L. et al. Amiodarone-induced alveolar hemorrhage. *South Med. J.* 2006; 99: 329–330.
55. Handschin A.E., Lardinois D., Schneiter D. et al. Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity following lung resection. *Respiration.* 2003; 70: 310–312.
56. Lee W., Ryu D.R., Han S.S. et al. Very early onset of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean. Circ. J.* 2013; 43: 699–701. DOI: org/10.4070/kcj.2013.43.10.699.
57. Feshchenko Yu.I., Rekalova E.M., Begouleva Zh.B. et al. Two case reports of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Ukrains'kiy pul'monologichniy zhurnal.* 2004; 4: 55–58 (in Ukrainian).
58. Nacca N.J., Bhamidipati C.M., Yuhico L.S. et al. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity. *Thorac. Dis.* 2012; 4 (6): 667–670. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.06.08.
59. Van Mieghem W., Coolen L., Malysse I. et al. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest.* 1994; 105: 1642–1645.
60. Chuang C.L., Chern M.S., Chang S.C. Amiodarone toxicity in a patient with simultaneous involvement of cornea, thyroid gland, and lung. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 64–68.

Поступила 20.10.15  
УДК 616.24-02:615.22-065

## References

1. Williams E.M.V. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17: 129–147.
2. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N. Eng. J. Med.* 2000; 342: 913–20.
3. Mazur N.A. Practical Cardiology. Moscow: Medpraktika; 2012 (in Russian).
4. Ernawati D.F., Stafford L., Hughes F.D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 66: 82–87.
5. Jarand J., Lee A., Leigh R. Amiodaroma: an unusual form of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *CMAJ.* 2007; 176: 1411–1413.
6. Range F.T. Amiodarone-induced pulmonary toxicity – a fatal case report and literature review. *Cardiovasc. Drugs.* 2013; 27 (3): 247–254. DOI: 10.1007/s10557-013-6446-0.
7. Wolkove N., Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can. Respir. J.* 2009; 16: 43–48.
8. Dharmarajan T.S., Shah A.B., Dharmarajan L. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: potentially fatal, recognize early during life! *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008; 56: 1363–1365.
9. Papis S.A., Triantafillidou C., Kolilekas L. et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf.* 2010; 33: 539–558.

31. Endoh Y., Hanai R., Uto K. et al. Diagnostic usefulness of KL-6 measurements in patients with pulmonary complications after administration of amiodarone. *J. Cardiol.* 2000; 35: 121–127.
32. Azzam I., Tov N., Elias N., Naschitz J.E. Amiodarone toxicity presenting as a pulmonary mass and peripheral neuropathy: the continuing diagnostic challenge. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82: 73–75.
33. Tanawuttiwat T., Harindhanavudhi T., Hanif S., Sahloul M.Z. Amiodarone-induced alveolar haemorrhage: a rare complication of a common medication. *Heart Lung Circ.* 2010; 19 (7): 435–437. DOI: 10.1016/j.hlc.2010.01.008.
34. Aasbo J.D., Lawrence A.T., Krishnan K. et al. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 327–336.
35. Barlamov P.N., Mokrushina Yu.S., Shchekotov V.V. Amiodarone induces pneumopathy. *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 91 (8): 64–66 (in Russian).
36. Okayasu K., Takeda Y., Kojima J. et al. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk of relapse. *Intern. Med.* 2006; 45: 1303–1307.
37. Benassi F., Molardi A., Righi E. et al. ECMO for pulmonary rescue in an adult with amiodarone-induced toxicity. *Heart Vessels.* 2015; 30 (3): 410–415. DOI: 10.1007/s00380-014-0487-6.
38. Mankikian J., Favelle O., Guillon A. et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 638–646.
39. Card J.W., Racz W.J., Brien J.F., Massey T.E. Attenuation of amiodarone induced pulmonary fibrosis by vitamin E is associated with suppression of transforming growth factor-beta1 gene expression but not prevention of mitochondrial dysfunction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 304: 277–283.

Received October 20, 2015  
UDC 616.24-02:615.22-065

#### Информация об авторах

*Ватутин Николай Тихонович* – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», и. о. зав. отделом неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra\_vatutin@mail.ru

*Тарадин Геннадий Геннадиевич* – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: taradin@inbox.ru  
*Гриценко Юрий Павлович* – студент IV курса медицинского факультета № 1 ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: y1grytsenko@gmail.com

#### Author information

*Vatutin Nikolay Tikhonovich*, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra\_vatutin@mail.ru

*Taradin Gennadiy Gennadievich*, PhD, Associate Professor at Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; tel.: (38050) 055-08-05; e-mail: taradin@inbox.ru  
*Gritsenko Yuriy Pavlovich*, the 4th year student of Medical Faculty, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: y1grytsenko@gmail.com

## Николай Антонович Дидковский. К 75-летию со дня рождения

### Nikolay Antonovich Didkovskiy. To the 75<sup>th</sup> anniversary



Николаю Антоновичу Дидковскому – заведующему лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России, профессору, доктору медицинских наук, заслуженному врачу Российской Федерации, заместителю главного редактора журнала «Пульмонология» 3 июля 2016 г. исполняется 75 лет.

По окончании в 1965 г. лечебного факультета 2-го Московского ордена Ленина Государственного медицинского института им. Н.И.Пирогова Николай Антонович работал терапевтом в Дорожной клинической больнице им. Н.А.Семашко на станции Люблино ОАО «РЖД». С 1968 по 1971 г. – старшим лаборантом академической группы академика РАМН И.А.Кассирского, в этот же период защитил кандидатскую диссертацию на тему «Наследственные гемолитические анемии: талассемии и аномальные нестабильные гемоглобины», которая легла в основу уникальной монографии «Гемолитические анемии». В 1971–1974 гг. Н.А.Дидковский являлся главным терапевтом Московской железной дороги, а в 1974–1985 гг. – ассистентом кафедры внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского института имени И.М.Сеченова. В 1984 г. защитил докторскую диссертацию «Наследственные формы хронических неспецифических заболеваний легких», в это же время создана монография «Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких». С 1985 г. по настоящее время Н.А.Дидковский руководит созданной в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России по

инициативе академика РАН Ю.М.Лопухина лабораторией клинической иммунологии. С 1990 по 2002 г. Н.А. Дидковский – профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первой Московской государственной медицинской академии имени И.М.Сеченова.

Николай Антонович Дидковский принадлежит к когорте интернистов широкого профиля, обладающих неоценимым клиническим опытом диагностики и лечения больных с разнообразной патологией. Его клиническая эрудиция и врачебная интуиция служат залогом принятия адекватных решений при проведении консилиумов, клинических разборов и повседневных обсуждениях сложных случаев. Врачебные консилиумы под руководством Н.А.Дидковского профессионально обогащают каждого из их участников, получающих ответы на поставленные диагностические и терапевтические вопросы.

Н.А.Дидковский внес существенный вклад в решение многих вопросов внутренней медицины, клинической гематологии, пульмонологии, иммунологии. Николай Антонович является автором более 300 публикаций в области терапии, гематологии, пульмонологии, иммунологии, клинической генетики.

Н.А.Дидковский по праву считается ведущим в стране специалистом, внесшим большой вклад в разработку методов диагностики и лечения аспириновой формы бронхиальной астмы.

Н.А.Дидковский активно участвует в подготовке высококвалифицированных научных кадров. Под его руководством защищены 15 кандидатских диссертаций. Николай Антонович стал инициатором создания пульмонологической секции Московского городского научного общества терапевтов, принимал активное участие в создании Всероссийского научного общества пульмонологов. В настоящее время он является членом Общества клинических иммунологов России, Европейского респираторного общества, двух специализированных советов по защите диссертаций.

Со времени выхода в 1990 г. первого номера журнала «Пульмонология» Н.А.Дидковский является бессменным заместителем главного редактора. При его непосредственном участии обеспечивается высокий научный уровень принимаемых к публикации статей и поддерживается реноме журнала.

*Редакционная коллегия журнала «Пульмонология», коллектив ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России, коллектив кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России сердечно поздравляют Николая Антоновича с юбилеем и желают ему дальнейших творческих успехов, счастливого, здорового и активного долголетия!*

## Могели Шалвович Хубутия. К 70-летию со дня рождения

### Mogeli Shalvovich Khubutiya. To the 70<sup>th</sup> anniversary



17 июня 2016 г. Могели Шалвовичу Хубутия – профессору, члену-корреспонденту РАН, директору ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» Департамента здравоохранения города Москвы исполняется 70 лет.

Могели Шалвович Хубутия родился в 1946 г. в Сухуми. В 1992 г. защитил докторскую диссертацию, в 1997 г. получил звание профессора по специальности «Трансплантология и искусственные органы», с 2011 г. – член-корреспондент РАН по специальности «Трансплантология и искусственные органы». Ученик научной школы академика В.И.Шумакова, проработавший под его началом более 20 лет. С 2006 г. по настоящее время является директором ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского», заведующим кафедрами трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России и физики живых систем ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (МФТИ).

М.Ш.Хубутия – автор более 500 научных работ, 12 монографий, книг, руководств, 6 учебных пособий, 8 изобретений, 23 патентов.

Научные исследования и вклад профессора М.Ш.Хубутия в медицинскую науку и практическое здравоохранение связаны со становлением и разви-

тием в России трансплантологии и решением проблемы искусственных органов. М.Ш.Хубутия разработаны научные направления по трансплантации сердца, печени, почек, поджелудочной железы, легких, мультиорганной трансплантации, а также научные и организационные основы трупного донорства, создания и применения искусственных органов, изучения физиологических и патофизиологических процессов при трансплантации органов, хирургического лечения острой и хронической сердечной недостаточности, скорой и неотложной медицинской помощи.

М.Ш.Хубутия является одним из пионеров по трансплантации сердца в нашей стране, в его работах обобщен первый опыт таких операций, изучены фундаментальные механизмы отторжения аллотрансплантата, описаны особенности физиологии и патофизиологии трансплантированного сердца. Цикл его работ посвящен изучению проблем ксенотрансплантации и созданию искусственных органов, механических клапанов сердца, новых видов кардиостимуляторов, использованию вспомогательного кровообращения при острой и хронической сердечной недостаточности.

Исследования М.Ш.Хубутия за последние 5 лет посвящены фундаментальным и прикладным направлениям трансплантации органов и тканей. Совместно с МФТИ создан и успешно прошел клинические испытания материал на основе кожи генномодифицированных свиней, применяемый для лечения ожоговых ран. Совместно с МГТУ им. Н.Э.Баумана разработана технология производства гемосорбентов из промышленных активированных углей для селективного извлечения из крови свободного гемоглобина с целью приведения заготавливаемых компонентов крови требованиям регламента. Под руководством М.Ш.Хубутия создан электрохимический метод измерения редокс-потенциала в плазме крови для ранней диагностики осложнений у пациентов с трансплантированными органами.

М.Ш.Хубутия проведены исследования по патогенезу и профилактике послеоперационных осложнений при пересадке печени, почек, поджелудочной железы, мультиорганным трансплантациям, разработке принципов кровосберегающих технологий при трансплантации печени, изучению возможностей пересадки печени при злокачественных поражениях и циррозе печени вирусной этиологии, разработана современная концепция по расширению критериев использования донорского материала для трансплантации печени.

На базе НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Могели Шалвовичем подготовлены и созданы кадровые и материально-технические научно-организационные основы для успешного старта

и развития трансплантационных программ. Являясь высококлассным поливалентным трансплантологом, он первым провел трансплантации сердца, почек, поджелудочной железы, продолжил пересадки печени. Впервые в России бригадой отечественных хирургов под его руководством выполнены успешные трансплантации легких, в т. ч. у больных муковисцидозом, а также пересадки кишечника. За последние 3 года им лично выполнены около 300 операций по трансплантации различных органов, а также более 100 операций на открытом сердце с хорошими клиническими результатами. Средняя продолжительность жизни этих больных после пересадки органов соответствует мировым показателям в этой области. Достаточно большое количество трансплантаций выполнено больным, находящимся в жизнеугрожающих состояниях.

Под руководством М.Ш.Хубутя ведутся научные исследования по хирургической коррекции приобретенных пороков сердца, расслаивающей аневризме аорты, другой сложнейшей экстренной патологии сердечно-сосудистой системы. Совместно с сотрудниками кафедры МФТИ проведены научные исследования по созданию отечественного аппарата для временной поддержки кровообращения и длительной постоянной имплантации для лечения тяжелых форм сердечной недостаточности. Данный аппарат с хорошими клиническими результатами апробирован и успешно эксплуатируется во многих российских лечебных учреждениях, являясь одним из примеров импортозамещения высокотехнологичных медицинских приборов.

М.Ш.Хубутя много времени и сил отдает организации и оказанию скорой высококвалифицированной медицинской помощи наиболее тяжелому контингенту больных при массовых поступлениях пострадавших в результате чрезвычайных ситуаций с проведением консультативной и лечебной работы на месте катастрофы.

За последние 5 лет М.Ш.Хубутя проведена оптимизация структуры НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского за счет реорганизации и создания новых структурных подразделений, таких как региональный сосудистый центр, отдел неотложной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с отделением неотложной кардиохирургии, вспомогательного кровообращения и трансплантации сердца, клеточных и тканевых технологий с 2 лабораториями, отделений неотложной кардиологии для больных с инфарктом миокарда, пересадки почки и поджелудочной железы, а также серьезной реорганизации принципов работы приемного отделения.

Благодаря усилиям М.Ш.Хубутя в практику НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского внедряются новые высокоэффективные лечебные и диагностические методы на основе клеточных технологий, в частности в комбустиологии, неотложной хирургии и трансплантологии, особое место среди которых занимает метод экстракорпоральной оксигенации

при тяжелых формах легочной патологии. Внедряются новые эндоваскулярные и гибридные технологии в неотложной кардиологии, нейрохирургии и сердечно-сосудистой хирургии. Использование высокотехнологичных методов нейровизуализации, трактографии и нейронавигации позволило проводить радикальные операции по удалению труднодоступных злокачественных опухолей, а также патологически измененных участков головного мозга для устранения приступов тяжелой фармакорезистентной эпилепсии.

Могели Шалвович ведет большую научно-общественную работу, являясь членом профильной комиссии по скорой помощи Минздрава России, председателем Ученого и Диссертационного советов НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, главным специалистом-трансплантологом Департамента здравоохранения города Москвы, президентом Общества трансплантологов и Общества врачей неотложной медицины, под эгидой которых проведены 2 съезда врачей неотложной медицины и 15 крупных научно-практических симпозиумов с международным участием для решения важнейших задач скорой и неотложной медицинской помощи и трансплантологии.

Под руководством М.Ш.Хубутя учреждены научно-практические рецензируемые журналы, входящие в Перечень ВАК РФ – «Трансплантология» и журнал им. Н.В.Склифосовского «Неотложная медицинская помощь», главным редактором которых он является. Могели Шалвович состоит также членом редколлегий 5 научных изданий.

М.Ш.Хубутя создал свою научную школу учеников и приверженцев, под его руководством и консультативной защите защищены 2 докторских и 21 кандидатская диссертация. Его лекции как заведующего кафедрами, посвященные использованию высоких медицинских технологий в неотложной медицине и трансплантологии, вызывают большой интерес студентов МГМСУ им. А.И.Евдокимова и МФТИ.

Заслуги М.Ш.Хубутя как крупного ученого и организатора известны за рубежом. Он является членом международного общества трансплантологов, академиком Европейской академии информатики.

В 1998 г. за внедрение в клиническую практику трансплантации сердца удостоен Премии правительства Российской Федерации в области науки и техники, премии Мэрии г. Москвы (2008). Награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени и Орденом почета, удостоен почетного звания «Заслуженный врач РФ».

*Коллектив НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского сердечно благодарит Могели Шалвовича за подвижнический труд, любовь к больным и доброе сердце. Присоединяясь к поздравлениям, руководство и коллектив ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, а также редакционная коллегия и редакция журнала «Пульмонология» желают Могели Шалвовичу крепкого здоровья, веры в свои силы и новых открытий!*