



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

В представленном Вашему вниманию выпуске журнала «Пульмонология» № 3 / 2016 обсуждаются актуальные проблемы респираторных заболеваний. Передовая статья *П.М.Котлярова* «Виртуальная бронхоскопия при помощи мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений трахеи» посвящена возможностям данного методического подхода при проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований, особенно при стенозирующих поражениях, когда выполнение фибробронхоскопии невозможно. Наряду с данными о выходе интрасветной опухоли трахеи в окружающие ткани постпроцессинговое виртуальное моделирование изображения дает ценную информацию для планирования хирургического лечения.

Несомненный интерес вызывают Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества «Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений», в которых представлен доказательный анализ опубликованных результатов рандомизированных контролируемых исследований по профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с использованием методов немедикаментозной, ингаляционной и пероральной терапии. Внедрение новых лекарственных препаратов, действие которых направлено на предотвращение обострений ХОБЛ и которые вскоре войдут в клиническую практику или находятся в стадии разработки, дает надежду на скорое повышение эффективности лечения этого заболевания.

В статье *А.Э.Эргешова, Е.И.Шмелева, М.Н.Ковалевской, Е.Е.Ларионовой, Л.Н.Чернусовой* «Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование)» обсуждаются проблемы такой малоизвестной группы заболеваний, как микобактериозы. Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) широко распространены в окружающей среде. Они обнаруживаются в воде — питьевой, бутилированной, а также в биопленках водопроводных труб, ваннах косметических салонов и т. п. При иммунной недостаточности НТМБ могут вызывать тяжелые заболевания. Относительная сложность диагностики и природная резистентность НТМБ к большинству антибактериальных препаратов приводит к развитию хронических деструктивных и диссеминированных поражений легких.

Убедительные данные о повышении точности диагностики туберкулеза и саркоидоза с привлечением бактериоскопического и иммуногистохимического методов приводятся в статье *Б.М.Ариэля, И.В.Двораковской, Э.К.Зильбер, М.Ю.Майской, Г.Б.Ковальского* «О некоторых еще не использованных возможностях дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза». Ставится вопрос о недопустимости проведения специфической противотуберкулезной терапии при диагностике туберкулеза *ex juvantibus*.

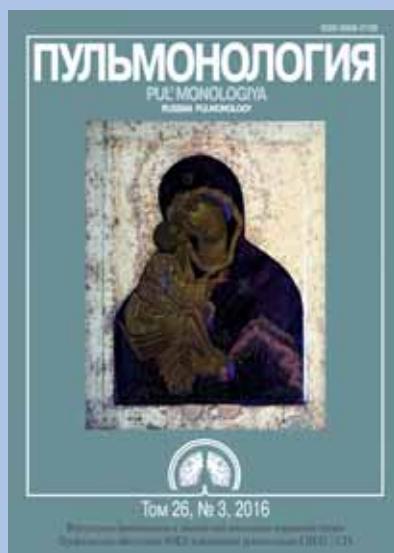
Вывод о том, что системные глюкокортикостероиды (ГКС) как препараты 1-й линии при саркоидозе следует назначать только больным с очевидным прогрессированием процесса при отсутствии противопоказаний к ГКС-терапии, сделан в статье *И.Ю.Визель, А.А.Визеля* «Анализ эффективности применения преднизолона у больных саркоидозом органов дыхания: результаты ретроспективного наблюдения».

Практический интерес вызывает статья *Г.Л.Игнатовой, Е.В.Блиновой, М.С.Бельснер, И.В.Гребневой* «Опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта (Даксас) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом». В работе приводится обоснование применения данного препарата, продемонстрированы не только улучшение клинических, лабораторных и функциональных показателей, но и снижение частоты обострений ХОБЛ.

В обзоре *А.В.Будневского, Л.Н.Цветиковой, Е.С.Овсянникова, О.В.Гончаренко* «Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких» обсуждается поиск новых подходов к терапии ХОБЛ. Известно, что мелатонин участвует в регуляции широкого спектра физиологических функций, оказывая плеiotропное воздействие на иммунную систему. В силу того, что многие механизмы его действия остаются неясными, описаны как иммуностимулирующее, так и противовоспалительное действие мелатонина, представлены важные свойства мелатонина, которые могут быть полезными в терапии больных ХОБЛ.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Богоматерь Донская.
Конец XIV в. Феофан Грек
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

Котляров П.М.

Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной
томографии в диагностике опухолевых поражений трахеи 261

Клинические рекомендации

Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений.
Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей
и Канадского торакального общества (часть 2-я) 267

Оригинальные исследования

**Черкашина И.И., Разводовская А.В., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А.,
Воевода М.И., Максимов В.Н., Аверьянов А.Б., Чернова А.А.**

Полиморфизмы некоторых генов у больных бронхиальной астмой
жителей Красноярска 293

Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н.

Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов
дыхания (клинико-лабораторное исследование) 303

Ариэль Б.М., Двораковская И.В., Зильбер Э.К., Майская М.Ю., Ковальский Г.Б.

О некоторых еще не использованных возможностях дифференциальной
диагностики саркоидоза и туберкулеза 309

Визель И.Ю., Визель А.А.

Анализ эффективности применения преднизолона у больных саркоидозом
органов дыхания: результаты ретроспективного наблюдения 316

Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Бельснер М.С., Гребнева И.В.

Опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4
рофлумиласта (Даксас) у пациентов с хронической обструктивной
болезнью легких и метаболическим синдромом 323

**Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепынина Ю.С.,
Павлова В.Ю., Барбараш О.Л.**

Связь параметров внутрисердечной гемодинамики с функцией
респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью
сердца и коморбидной бронхолегочной патологией 328

Кочетова Е.В.

Легочная гиперинфляция и риск переломов у больных хронической
обструктивной болезнью легких 336

Бабарсков Е.В., Мазурик А.П., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.

Новый принцип диагностики нарушений проницаемости альвеоларно-
капиллярной мембраны 340

Обзоры

Косарева П.В., Хоринко А.В., Амарантов Д.Г.

Перспективные направления в изучении патогенеза эмпиемы плевры 345

Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б.,

Новые ингаляционные устройства для терапии хронической
обструктивной болезни легких 352

Барabanова Е.Н., Колонтарева Ю.М.

Ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие
 β_2 -агонисты в лечении хронической обструктивной болезни легких:
дискуссия продолжается 357

Ватутин Н.Т., Смирнова А.С.

Коморбидность хронической обструктивной болезни легких
и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения 364

Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Овсянников Е.С., Гончаренко О.В.

Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких .. 372

Заметки из практики

Мырзаахматова А.К.

Подбор эффективной терапии при синдроме обструктивного
апноэ / гипопноэ сна, ассоциированной с высокогорной
легочной гипертензией в условиях высокогорья 379

Contents

Editorial

Kotlyarov P.M.

Multidetector computer tomography with virtual bronchoscopy for diagnosis of trachea neoplasms261

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 2)267

Original studies

Cherkashina I.I., Razvodovskaya A.V., Nikulina S.Yu., Shestovitskiy V.A., Voevoda M.I., Maksimov V.N., Aver'yanov A.B., Chernova A.A.

Genetic polymorphisms in asthmatic patients living at Krasnoyarsk293

Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Larionova E.E., Chernousova L.N.

Nontuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (a clinical study)303

Ariel' B.M., Dvorakovskaya I.V., Zil'ber E.K., Mayskaya M.Yu., Koval'skiy G.B.

About unimproved opportunities of differentiation of sarcoidosis and tuberculosis309

Vizel' I.Yu., Vizel' A.A.

Efficacy of prednisolone in patients with pulmonary sarcoidosis: results of a retrospective study316

Ignatova G.L., Blinova E.V., Bel'sner M.S., Grebneva I.V.

An experience of therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome with selective phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast323

Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A., Slepynina Yu.S., Pavlova V.Yu., Barbarash O.L.

Association between intracardiac hemodynamics and respiratory function in patients with coronary artery disease and respiratory comorbidity328

Kochetova E.V.

Lung hyperinflation and the risk of fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease336

Babarskov E.V., Mazurik A.P., Chernyak A.V., Aysanov Z.R., Chuchalin A.G.

A novel diagnostic principle for alveolar-capillary membrane permeability disorders340

Review

Kosareva P.V., Khorinko A.V., Amarantov D.G.

Perspective investigations of empyema pathogenesis345

Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Lazareva N.B.

Novel inhalation devices for treatment of chronic obstructive pulmonary disease352

Barabanova E.N., Kolontareva Y.M.

Inhaled steroids / long-acting β_2 -agonists in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: the discussion goes on357

Vatutin N.T., Smirnova A.S.

Treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease364

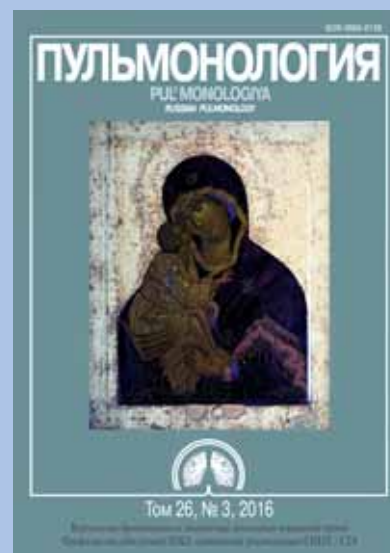
Budnevskiy A.V., Tsvetkova L.N., Ovsyannikov E.S., Goncharenko O.V.

A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease372

Practical notes

Myrzaakhmatova A.K.

Development of the optimal therapy for obstructive sleep apnea syndrome associated with pulmonary hypertension patients living at high altitude379



**The Holy Mother of God 'Donskaya'.
The late 14th century, Theophanes
the Greek
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 – Солдатова Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

The Publications Office Address

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

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

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

Certificate N75, received September 14, 1990

According to a resolution of the State Commission
for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA
was entered a list of Russian reviewed scientific
journals intended to issuing principal scientific
results of PhD and MD dissertations
<http://vak.ed.gov.ru>

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



Читайте в следующем номере:

Идиопатическая интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями
Совместный консенсус Американского торакального общества и Европейского
респираторного общества

Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом
в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014)
Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И. и др.

Дифференциальная диагностика паразитарных заболеваний легких по данным
лучевых методов исследования
Котляров П.М., Егорова Е.В.

Подписано в печать 22.07.2016. Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.

ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Универсалсервис"

© Пульмонология, 2016

Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений трахеи

П.М.Котляров

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Резюме

Материалы и методы. Проанализированы данные виртуальной бронхоскопии, полученные с помощью мультиспиральной компьютерной томографии по разработанной авторской методике у больных ($n = 31$) с опухолевыми поражениями трахеи первичного и вторичного генеза. **Результаты.** При данном подходе к диагностике опухолевых поражений органа появилась возможность не только наиболее полной оценки топики, протяженности и распространенности процесса, но и проведения дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного поражения, особенно при стенозирующих поражениях, когда выполнение фибробронхоскопии невозможно. **Заключение.** Признаками злокачественности опухоли явились широкое основание с разрушением подлежащих хрящевых структур, неровная бугристая поверхность, инфильтрация стенки трахеи, выход процесса за пределы органа с инфильтрацией тканей средостения, распространения на пищевод. При вторичных поражениях трахеи при раке легкого наблюдались те же признаки — поражение карины и дистальных отделов трахеи — при росте из главного бронха, стенки трахеи — при прорастании рака легкого в средостение.

Ключевые слова: виртуальная бронхоскопия, мультиспиральная компьютерная томография, опухоли трахеи.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-261-266

Multidetector computer tomography with virtual bronchoscopy for diagnosis of trachea neoplasms

P.M.Kotlyarov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR), 86, Profsoyuznaya str., Moscow, Russian Federation, Affiliation ID: 60105123

Summary

The aim of this study was to estimate diagnostic value of virtual bronchoscopy (VB) in patients with trachea neoplasms. **Methods.** Results of multidetector computed tomography with virtual bronchoscopy (MDCT-VB) were analyzed in 31 patients with neoplastic lesions of the trachea according to an original method developed in our institution. **Results.** The method allowed complete evaluation of location and extension of tumors, differentiation between benign and malignant tumors including those complicated by stenosis precluded from bronchoscopic examination. A sessile tumor with destructed underlying tissue, a rough surface, infiltrated tracheal wall, tumor extension outside the trachea, and infiltration of the mediastinum were considered as malignant signs. Similar signs were seen in metastatic lesions of the trachea from lung carcinoma: the carina and the distal trachea were injured if the tumor grew from a main bronchus, a tracheal wall was injured if a lung tumor penetrated the mediastinum. **Conclusion.** MDCT-VB appears to be the optimal diagnostic method in tumors of the trachea. In cases of trachea stenosis, MDCT-VB is the preferable method for evaluation of the tumor extension. Virtual modeling of an intratracheal tumor could help to make a decision about radical treatment.

Key words: virtual bronchoscopy, multidetector computed tomography, trachea, tumor.

При онкологических заболеваниях поражение опухолевым процессом трахеи, бронхов и легкого у мужчин составляет 17,8 %, у женщин — 3,7 % [1]. Кроме первичных новообразований трахея может поражаться вторично — при раках пищевода, щитовидной железы, легкого. Ряд доброкачественных образований растет внутрь просвета трахеи и бронхов, обуславливая нарушение вентиляции легкого [2, 3]. За последнее десятилетие качество изображения дыхательных путей значительно улучшилось за счет увеличения скорости сбора данных и высокого пространственного разрешения при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [3]. При использовании новых технологий разработана программа 3D-реконструкции трахеобронхиальной системы (ТБС) с возможностью просмотра внутренней поверхности в режиме реального времени — виртуальная бронхоскопия (ВБС). При дополнении ВБС изображениями в режимах минимальной интенсивности (MinIP) и оттененных пове-

рхностей (VTR) появилась также возможность оценки состояния наружной стенки ТБС и взаимоотношений системы с прилегающими органами и тканями [1–15].

Сдержанное отношение к ВБС радиологов зарубежных стран на начальном этапе накопления данных в последние годы изменилось, данный метод стал широко применяться в клинической практике, что подтверждается значительным ростом публикаций [2, 3, 9–15]. Несмотря на значительное количество мультиспиральных компьютерных томографов с рабочими станциями для получения 3D-изображений, работы отечественных авторов, посвященные МСКТ ВБС в диагностике патологии трахеи, единичны, а сам метод для уточнения нативных данных МСКТ легких и трахеи в российских учреждениях здравоохранения используется слабо. Однако при ряде состояний (наличие перепонок, стенотических поражений) проведение полноценной трахеобронхофиброскопии проблематично и МСКТ ВБС стано-

вится методом выбора. Одной из задач данной работы является информирование клиницистов — пульмонологов, торакальных хирургов, лучевых диагностов — о возможностях МСКТ ВБС в диагностике патологии трахеи.

Целью исследования явилось изучение роли ВБС в повышении диагностической информативности МСКТ при диагностике и определении распространенности опухолевого поражения трахеи.

Материалы и методы

Проанализированы данные МСКТ больных ($n = 31$) с опухолевым поражением трахеи: аденокистозный рак трахеи наблюдался у 10 (32,25 %), плоскоклеточный рак — у 6 (19,35 %); при опухолевом поражении трахеи у 5 пациентов процесс распространялся за пределы стенки органа, инфильтрируя окружающие ткани. Рак легкого с распространением на главный бронх, трахею выявлен у 5 (16,12 %) больных. У 10 (32,25 %) пациентов выявлены доброкачественные образования трахеи: аденома ($n = 4$), полип ($n = 3$), папилломатоз ($n = 3$). Диагноз верифицирован у всех больных в процессе забора материала по результатам фибробронхоскопии и морфологического анализа после оперативного вмешательства.

Для уточнения возможностей ВБС, постпроцессинговых переформатирований в режимах MinIP и полупрозрачных VTR в визуализации структур трахеи и бронхиального дерева проанализированы данные больных ($n = 15$), составивших контрольную группу, у которых при выполнении МСКТ грудной клетки патологических изменений со стороны легких, ТБС и средостения не выявлено.

МСКТ проводилась на компьютерных томографах *Toshiba Aquilion-16* (16-срезовый) и *AquilionONE* (320-срезовый) по описанной методике [4–6]. При

сравнительном анализе ценности различных методик МСКТ ВБС в определении поражения ТБС показана необходимость использования их в комплексе для полноценной характеристики как внутрипросветной части трахеи, карины, главных бронхов, так и наружной стенки на изображениях минимальной и максимальной интенсивности. Для реконструкции 3D-данных в ВБС-изображения использована технология объемного моделирования, выдающая трехмерный массив с отображением как внутренней, так и наружной поверхности бронхов.

На основании этих данных выполнено виртуальное эндоскопическое обследование трахеобронхиального дерева с объемной реконструкцией легкого и его структур. С целью получения изображения наружной поверхности легкого, трахеи или полупрозрачного изображения, где на фоне наружных контуров возможно многопроекционное изучение ТБС, использована методика получения изображения оттененных поверхностей и объемного преобразования.

По данным ВБС на современном этапе ее развития анализ внутреннего просвета ТБС возможен до уровня бронхов диаметром ≥ 10 мм (как правило, это уровень дистальных отделов сегментарных бронхов). На ВБС хорошо визуализировались хрящи трахеи и имелась возможность подсчета числа хрящей трахеи и бронхов. Отчетливо прослеживались карина трахеи, места ветвлений главных, сегментарных бронхов и бронхов пирамиды (рис. 1). В норме внутренние поверхности ТБС, карины, места делений бронхов были гладкими, с постепенным сужением диаметра к периферии. На ВБС не отображались слизистая и подслизистая оболочки, перепончатая стенка трахеи и бронхов в виде отдельной структуры, отсутствовала дифференциация мышечного слоя и кольцевидных связок. Техника объемного преобразования (получение полупрозрачного изображе-



Рис. 1. МСКТ ВБС: А — вид неизмененной трахеи в сторону карины; В — бронхи пирамиды левого легкого; С — бронхи пирамиды правого легкого

Figure 1. MDCT-VB. A, normal trachea, a view towards the carina; B, bronchi of basal segments of the left lung

ния легких, где на фоне наружных контуров визуализировались все структуры трахеобронхиального дерева) дополняла данные ВБС при оценке наружной стенки и уточнении состояния и диаметра просвета структур ТБС. ВБС чувствительна к частичному объемному эффекту и артефактам, связанным с движением, однако эндоскопические изображения непригодны для измерений вследствие искажений, связанных с их перспективой, но этот недостаток легко устранялся измерениями данных нативных срезов, полипозиционных переформатирований, изображений в MinIP- и MIP-режимах. Установлено, что методики MinIP и MIP играют существенную роль при оценке макроструктуры наружной части стенки ТБС.

Результаты и обсуждение

Проанализированы данные МСКТ ВБС у больных раком трахеи ($n = 16$). При ВБС опухолевые массы, распространяющиеся внутри просвета органа, были представлены многоузловыми массами неоднородной плотности, суживающие просвет органа. Опухоль широким основанием локализовалась на стенке трахеи, распространяясь вдоль нее или циркулярно. Кольца трахеи зоны поражения не визуализировались.

Мультипланарные реконструкции изображения в режимах MinIP, VTR и объемных преобразований

позволяли отчетливо представить распространение опухолевого поражения за стенку трахеи, его протяженность и объем, степень перекрытия просвета органа (рис. 2): опухоль локализовалась в пределах ткани органа, не выходя в окружающую ткань ($n = 11$); прорастала стенку трахеи и распространялась на ткани средостения ($n = 5$), пищевод ($n = 1$). У 6 из 11 больных наружный край стенки имел ровную поверхность, опухолевый процесс распространялся в основном по внутренней поверхности органа, не прорастая стенку. Утолщение стенки трахеи наблюдалось в 5 случаях, что указывало на опухолевую ее инфильтрацию. Внеорганный компонент опухоли был неоднородной плотности, многоузловой, без четких контуров с окружающей тканью. Опухоли трахеи неоднородно-хаотично накапливали контрастное вещество при болюсном контрастном усилении.

При мультипланарной реконструкции в MinIP- и MIP-режимах отчетливо выявлялся внеорганный компонент рака трахеи. Признаками прорастания пищевода были сдавление, перекрытие его просвета, дилатация выше места инфильтрации ($n = 1$). У 5 пациентов дополнительно определялись увеличенные региональные лимфатические узлы диаметром 13–17 мм, что указывало на высокую степень вероятности метастатического поражения. Данные МСКТ ВБС не позволяли определить морфологический вариант злокачественного поражения, состо-

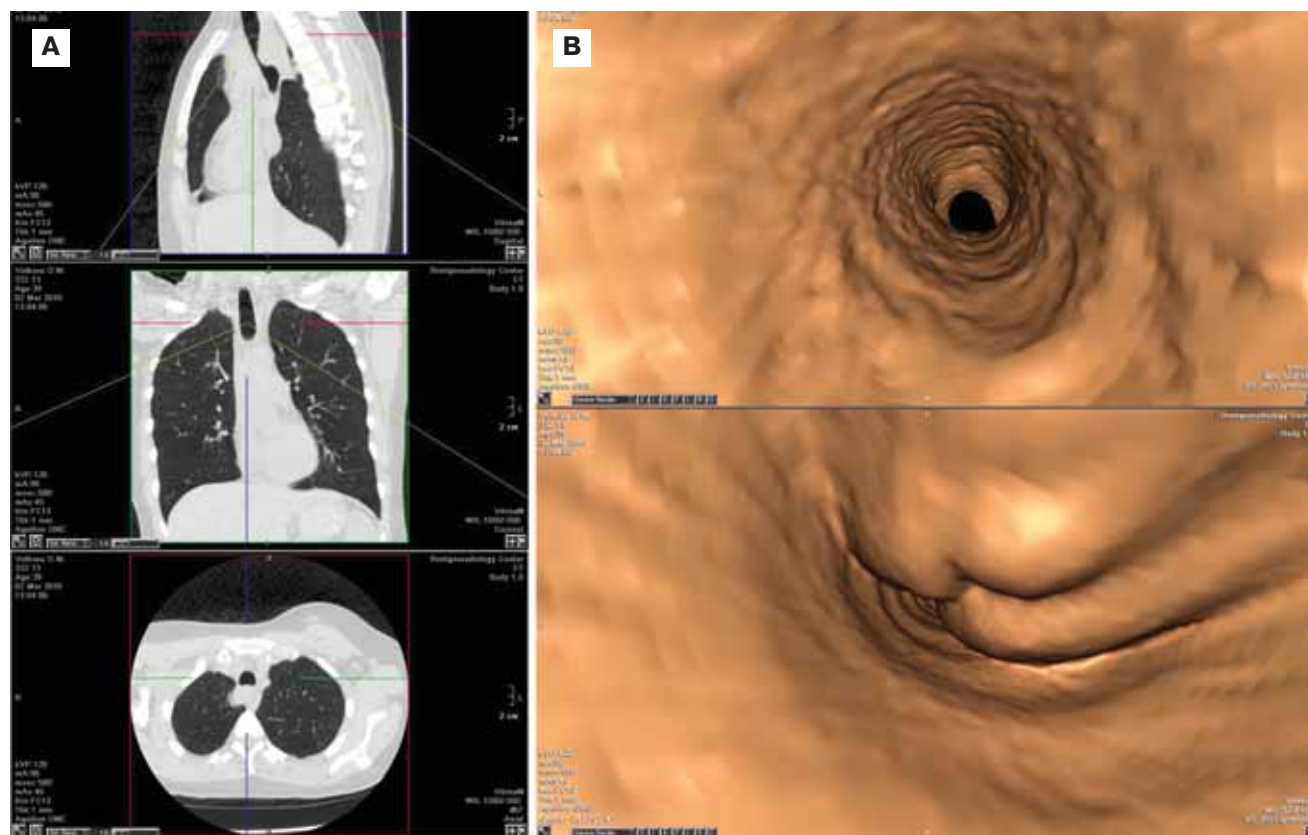


Рис. 2. Аденоидный рак трахеи: А — (справа) многоплоскостное переформатирование данных МСКТ, по правой боковой стенке трахеи определяется опухоль на широком основании (сагиттальный срез) с неровными, бугристыми контурами, прорастающая правую боковую стенку трахеи (аксиальный срез); В — слева внизу (ВБС) — бугристая опухоль на широком основании стенозирует просвет трахеи (проведение фибробронхоскопии невозможно); слева сверху (ВБС) — дистальнее опухоли стенка трахеи интактна
Figure 2. Adenoid cystic carcinoma of the trachea, A, a multiplanar reconstruction of MDCT image: a sessile penetrating tumor of the right lateral wall of the trachea (sagittal plane); B, virtual bronchoscopy. A rough sessile stenosing tumor of the trachea (precluding from bronchoscopic examination). Distal to the tumor, the tracheal wall is normal

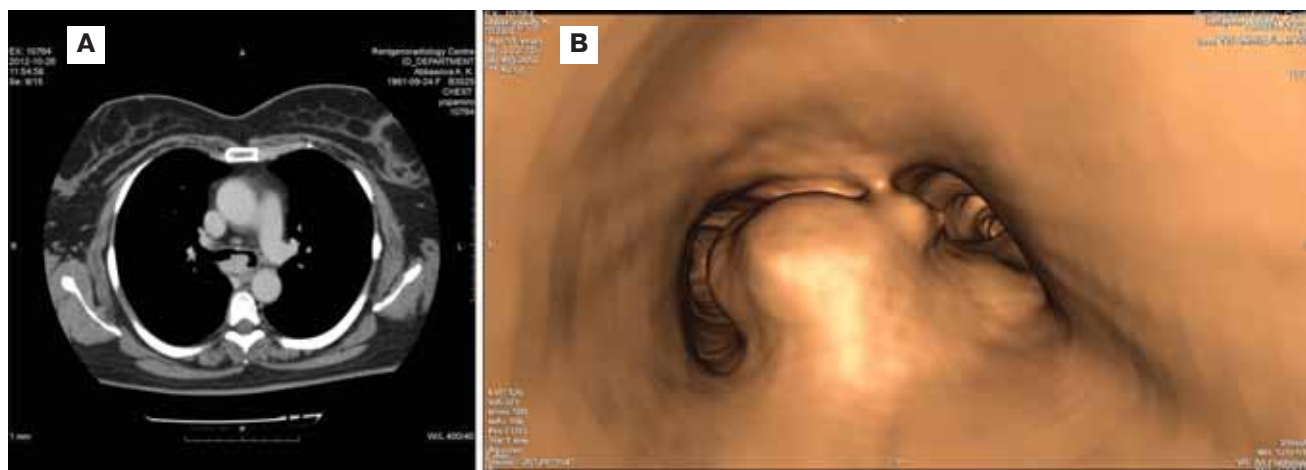


Рис. 3. Аденома карины трахеи МСКТ ВБС: А – деформация карины трахеи за счет образования однородной структуры (MIP-режим, аксиальный срез); В – при ВБС в области карины определяется правильной формы образование с гладкой поверхностью
Figure 3. MDCT-VB. Adenoma of the carina. A, carina is deformed due to a homogenous tumor (axial plane). B, a shaped, smooth-surface tumor of the carina

яние слизистой трахеи зоны поражения и интактных областей.

Проанализированы данные МСКТ ВБС пациентов с доброкачественными образованиями трахеи ($n = 10$). Для доброкачественных образований характерны правильная форма образования, гладкая поверхность, однородная внутренняя структура, отсутствие инфильтрации стенки, разрушения хрящей трахеи. При локализации образования на слизистой трахеи опухоль выступала в просвет органа, сужая его просвет (рис. 3). Образование, исходящее из наружных отделов трахеи, деформировало, оттесняло трахею в противоположную сторону без сужения просвета и признаков инфильтрации наружной стенки. При росте в направлении пищевода последний также оттеснялся образованием без признаков его инфильтрации. Папилломатоз, полипы визуализировались гладкими, на ножке, правильной формы, исходящей из слизистой линейных структур, локализация – по боковой стенке трахеи (рис. 4).

Вторичные поражения трахеи

Проанализированы данные больных раком легкого ($n = 5$), распространившимся на карину, дистальную часть трахеи. Данные нативной МСКТ далеко не всегда позволяют полностью ответить вопрос о поражении трахеи при раке легкого. Это обусловлено тесной связью в области ворот легких бронхов, крупных артериальных и венозных сосудов, лимфатических узлов, фиброзных изменений как результат предшествующих воспалительных процессов, что затрудняет выявление опухолевой инфильтрации трахеи, существенное для планирования оперативного вмешательства [16]. По данным МСКТ ВБС выделено 3 варианта опухолевого поражения трахеи при раке легкого – преимущественно перитрахеальная, интратрахеальная и смешанная формы инфильтрации. При перитрахеальной инфильтрации ведущей методикой являлся анализ изображений минимальной интенсивности, позволивший уточнить данные первичной МСКТ. Семантическим

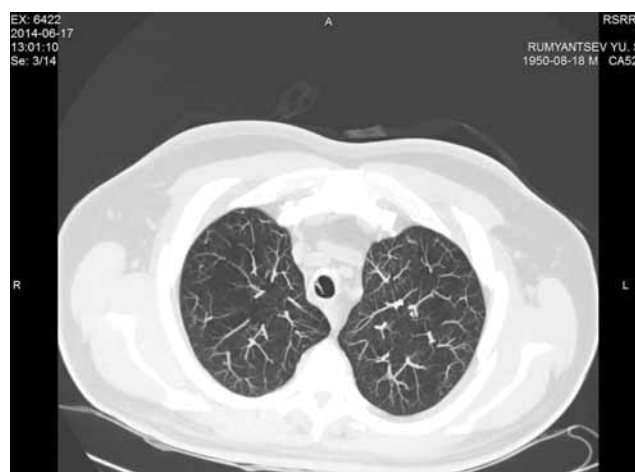


Рис. 4. Папилломатоз трахеи (МСКТ, аксиальный срез, обработка в MIP-режиме): визуализация папилломы по правой боковой стенке трахеи
Figure 4. MDCT: papillomatosis of the trachea (the axial plane). Papilloma is seen on the right lateral wall of the trachea

признаком в MinIP-режиме инфильтрации наружной части трахеи опухолью было локальное утолщение ее стенки за счет распространения опухоли из главного бронха. Граница инфильтрированных тканей определялась местом перехода утолщенной стенки в неизменную ткань трахеи. При преимущественно интратрахеальном росте опухоли ведущей методикой определения макроструктуры и границы поражения являлась ВБС, при которой определялись бугристые, полипообразные массы, выступавшие над кариной в просвет трахеи. Хрящевые структуры зоны поражения не визуализировались (рис. 5).

Для смешанного варианта инфильтрации ТБД было характерно сочетание симптомов 1-го и 2-го вариантов ВБС.

3D-реконструкции в режиме полупрозрачных или оттененных поверхностей носили вспомогательный характер, давая объемное представление о протяженности изменений, дополняли данные обеих

методик как в наличии изменений, так и границ инфильтративных изменений. При построении 3D-реконструкций получены не только объемное изображение зоны патологии и окружающих тканей, в т. ч. сосудов, но и возможность их сопоставления с массивом опухоли, что позволяет осуществить виртуальную реконструкцию зоны оперативного вмешательства для оптимального выбора хирургической тактики.

При сочетанном анализе нативных данных МСКТ и методик ВБС показано, что данный подход обладает высокой эффективностью в предсказательном тесте природы как первичного, так и вторичного поражения органа. Для доброкачественных образований (аденома, полип и т. п.) характерно наличие ножки, связывающей образование и слизистую трахеи, стенка которой не была утолщена или инфильтрирована. Доброкачественное образование пролабирало в просвет органа, имело правильную форму, гладкую поверхность, однородную структуру. Вторичные смещения трахеи доброкачественными процессами, исходящими из средостения и пищевода, проявляются смещением органа в противоположную от образования сторону без признаков инфильтрации стенки.

Таким образом, признаками злокачественности опухоли трахеи явились ее широкое основание с разрушением подлежащих хрящевых структур, неровная бугристая поверхность, инфильтрация стенки трахеи по протяженности, выход процесса за пределы органа с инфильтрацией тканей средостения, распространение на пищевод. Дополнительными признаками злокачественности изменений была визуализация увеличения региональных лимфатических узлов. При вторичных поражениях трахеи в случае рака легкого бугристые опухолевые массы распространялись из главных бронхов на карину, дистальные отделы трахеи, стенку трахеи (при прорастании рака легкого в средостение).

Заключение

Продемонстрировано, что МСКТ ВБС с возможностью мультипланарных и объемных реконструкций, постпроцессинговой обработки изображений является оптимальным методом диагностики и определения вероятностной природы опухолевых поражений трахеи, распространенности процесса как за пределы органа, так и вторичных инвазий при незначительных временных затратах. В ряде случаев при стенотических поражениях трахеи и оценке распространенности процесса МСКТ ВБС становится методом выбора. Наряду с данными о выходе внутрипросветной опухоли трахеи в окружающие ткани ее виртуальное моделирование дает ценную информацию для планирования радикального лечения. При наличии оборудования и рабочих станций в российских учреждениях здравоохранения следует активнее использовать МСКТ ВБС для расширения возможностей в распознавании патологий трахеи и получения постпроцессинговых и виртуальных изображений.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена; 2016.
- Jugpal T.S., Garg A., Sethi G.R. et al. Multi-detector computed tomography imaging of large airway pathology: A pictorial review. *World J. Radiol.* 2015; 7 (12): 459–474.
- Debnath J., George R.A., Satija L. et al. Virtual bronchoscopy in the era of multi-detector computed tomography: Is there any reality? *Med. J. Armed. Forces India.* 2013; 69 (3): 305–310.
- Котляров П.М., Темиханов С.З., Флеров К.Е. и др. Виртуальная бронхоскопия в диагностике рака легкого

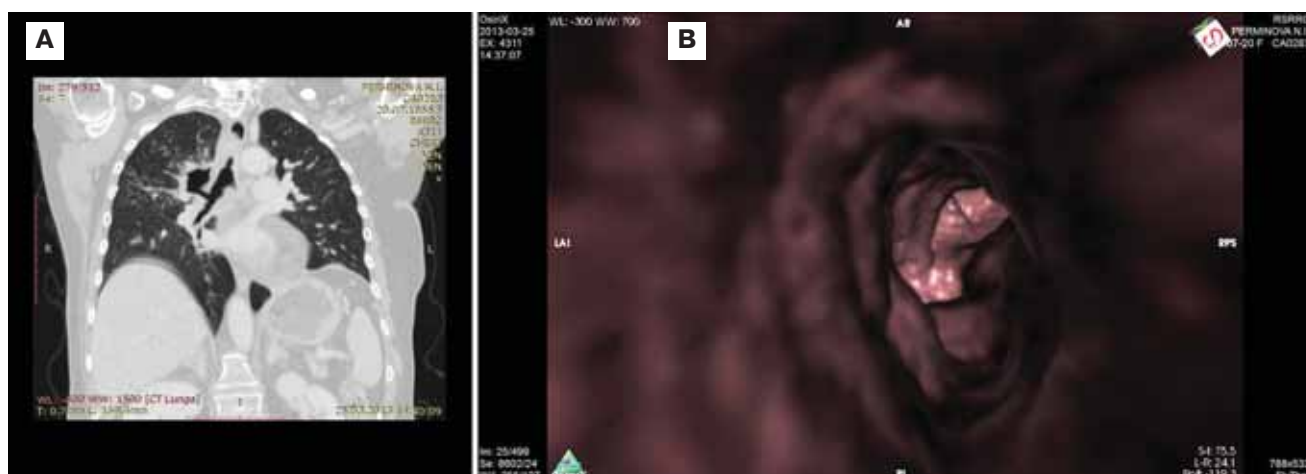


Рис. 5. Рак правого легкого (МСКТ ВБС): А – (фронтальный срез) опухоль верхней доли правого легкого, полость распада сообщается с верхнедолевым бронхом, возможно распространение опухоли на главный бронх; В – вид из трахеи (ВБС): бугристые опухолевые массы из правого главного бронха инфильтрирует карину, дистальную часть трахеи

Figure 5. MDCT-VB. A carcinoma of the right lung. A, the right upper lobe lung carcinoma; a cavity is drained by the upper lobe bronchus. The tumor is probably involves the right main bronchus (the frontal plane). B, an irregular tumor of the right main bronchus involves carina and the distal trachea (the tracheal view)

- и его распространенности, мониторинге послеоперационных изменений. *Вестник РНЦРР Минздрава России*. 2013; 4 (13): 3. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/flerov_v13.htm
5. Котляров П.М., Егорова Е.В., Нуднов Н.В. Мультиспиральная компьютерно-томографическая виртуальная бронхоскопия при бронхоэктатической болезни и остеохондропластической бронхопатии. *Пульмонология*. 2014; 4: 68–72.
 6. Котляров П.М., Егорова Е.В., Черниченко Н.В. и др. Методика виртуальной бронхоскопии многосрезовой компьютерной томографии (методические рекомендации). М.: Реглет; 2015.
 7. Котляров П.М., Темирганов З.С., Щербакшина Е.В. Мультипланарные реконструкции и виртуальная бронхоскопия в оценке состояния трахеобронхиальной системы по данным мультисрезовой компьютерной томографии. *Лучевая диагностика и терапия*. 2011; 2: 50–55.
 8. Котляров П.М. Многосрезовая компьютерная томография легких – новый этап развития лучевой диагностики заболеваний легких. *Медицинская визуализация*. 2011; 4: 14–20.
 9. Adamczyk M., Tomaszewski G., Naumczyk P. et al. Usefulness of computed tomography virtual bronchoscopy in the evaluation of bronchi divisions. *Pol. J. Radiol.* 2013; 78 (1): 30–41.
 10. Aliannejad R. Comment on Comparison of virtual bronchoscopy to fiber-optic bronchoscopy for assessment of inhalation injury severity. *Burns*. 2015; 41 (7): 1613–1615.
 11. Das K.M., Lababidi H., Al Dandan S. et al. Computed tomography virtual bronchoscopy: normal variants, pitfalls, and spectrum of common and rare pathology. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2015; 66 (1): 58–70.
 12. Gutiérrez R., Rodríguez S.D., Ros Lucas J.A. Torsion of middle lobe after lobectomy: correlation between optical bronchoscopy-computed tomography virtual bronchoscopy. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51 (7): 355–359.
 13. Hussein S.R. Role of virtual bronchoscopy in the evaluation of bronchial lesions: a pictorial essay. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2013; 42 (2): 33–39.
 14. Luo M., Duan C., Qiu J. et al. Diagnostic value of multidetector CT and its multiplanar reformation, volume rendering and virtual bronchoscopy postprocessing techniques for primary trachea and main bronchus tumors. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0137329.
 15. Osiri X., Sano A., Tsuchiya T.J. Virtual Bronchoscopy Using. *Bronchology Interv Pulmonol.* 2014; 21 (2): 113–116.
 16. Харченко В.П., Гваришвили А.А., Елтышев Н.А. и др. Обследование и лечение больных с первично-множественными злокачественными опухолями органов дыхания. *Вестник РНЦРР Минздрава России*. 2004; 3: 16–19. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/harch14_v3.htm
 - Is there any reality? *Med. J. Armed. Forces India*. 2013; 69 (3): 305–310.
 4. Kotlyarov P.M., Temirkhanov S.Z., Flerov K.E. et al. Virtual bronchoscopy in diagnosis and postoperative follow-up of lung carcinoma. *Vestnik RNTsRR Minzdrava Rossii*; 2013; 4 (13): 3. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/flerov_v13.htm / (in Russian).
 5. Kotlyarov P.M., Nudnov N.V., Egorova E.V. Multidetector computed tomography with virtual bronchoscopy in bronchiectasis and osteochondroplastic chondropathy. *Pul'monologiya*. 2014; 4: 68–72 (in Russian).
 6. Kotlyarov P.M., Egorova E.V., Chernichenko N.V. et al. A technique of multidetector computed tomography with virtual bronchoscopy: Methodological guidelines. Moscow: Reglet; 2015 (in Russian).
 7. Kotlyarov P.M., Temirkhanov Z.S., Shcherbakhina E.V. Multiplanar reconstruction and virtual bronchoscopy for evaluating the trachea and the bronchial tree. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2011; 2: 50–55 (in Russian).
 8. Kotlyarov P.M. Multidetector computed tomography of the lungs is a new stage of radiological diagnosis of pulmonary diseases. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2011; 4: 14–20 (in Russian).
 9. Adamczyk M., Tomaszewski G., Naumczyk P. et al. Usefulness of computed tomography virtual bronchoscopy in the evaluation of bronchi divisions. *Pol. J. Radiol.* 2013; 78 (1): 30–41.
 10. Aliannejad R. Comment on Comparison of virtual bronchoscopy to fiber-optic bronchoscopy for assessment of inhalation injury severity. *Burns*. 2015; 41 (7): 1613–1615.
 11. Das K.M., Lababidi H., Al Dandan S. et al. Computed tomography virtual bronchoscopy: normal variants, pitfalls, and spectrum of common and rare pathology. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2015; 66 (1): 58–70.
 12. Gutiérrez R., Rodríguez S.D., Ros Lucas J.A. Torsion of middle lobe after lobectomy: correlation between optical bronchoscopy-computed tomography virtual bronchoscopy. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51 (7): 355–359.
 13. Hussein S.R. Role of virtual bronchoscopy in the evaluation of bronchial lesions: a pictorial essay. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2013; 42 (2): 33–39.
 14. Luo M., Duan C., Qiu J. et al. Diagnostic value of multidetector CT and its multiplanar reformation, volume rendering and virtual bronchoscopy postprocessing techniques for primary trachea and main bronchus tumors. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0137329.
 15. Osiri X., Sano A., Tsuchiya T.J. Virtual Bronchoscopy Using. *Bronchology Interv Pulmonol.* 2014; 21 (2): 113–116.
 16. Kharichenko V.P., Gvarishvili A.A., Eltyshv N.A. et al. Examination and treatment of patients with multiple primary carcinomas of the respiratory tract. *Vestnik RNTsRR Minzdrava Rossii*. 2004; 3: 16–19. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/harch14_v3.htm (in Russian).

Поступила 12.05.16

УДК 616.231-006-073.756.8-072.1

Received May 12, 2016

UDC 616.231-006-073.756.8-072.1

References

1. Kaprin A.D. Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. Malignancy in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI im. P.A.Gertsena; 2016 (in Russian).
2. Jugpal T.S., Garg A., Sethi G.R. et al. Multi-detector computed tomography imaging of large airway pathology: A pictorial review. *World J. Radiol.* 2015; 7 (12): 459–474.
3. Debnath J., George R.A., Satija L. et al. Virtual bronchoscopy in the era of multi-detector computed tomography:

Информация об авторе

Котляров Петр Михайлович – д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Author information

Kotlyarov Petr M. – MD, professor, the head of Scientific-research department of new technologies and semiotics of radiation diagnosis of organs and systems diseases Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR), Affiliation ID: 60105123, tel.: (495) 3348186; e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений. Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (часть 2-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, Вмешательство, 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: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-267-291

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 2)

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 evidencebased 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 evidencebased data and to grade the level of evidence, evidencebased 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, evidencebased analysis of current randomized controlled trials on the prevention of COPD exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, evidencebased document, guideline.

Для разъяснения важности предотвращения обострений хронической обструктивной болезни легких (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. На основе принципов PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome – Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исходы) для профилактики обострений ХОБЛ выделены 3 основных клинических проблемы – немедикаментозное лечение, ингаляционная и пероральная терапия.

* – Окончание. Начало в № 2 / 2016.

PICO 2: Возможно ли при помощи базисной ингаляционной терапии предотвратить или снизить частоту обострений ХОБЛ?

Данных об эффективности ингаляционной терапии для лечения и профилактики обострений ХОБЛ опубликовано достаточно. Для изучения этого вопроса на систематической основе проведен отдельный анализ эффективности короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) и короткодействующими антихолинэргическими препаратами (КДАХП) по сравнению с плацебо и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и длительно действующими АХП (ДДАХП) по сравнению с плацебо как при монотерапии, так и в комбинациях с целью предотвращения обострений ХОБЛ. Аналогичным образом проанализирована эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) по сравнению с плацебо, эффективность комбинаций иГКС + ДДБА по сравнению с плацебо и ДДАХП, а также комбинаций всех 3 активных компонентов по сравнению с плацебо (см. табл. 1, ч. 1-я).

Монотерапия ДДБА по сравнению с плацебо. Ингаляционные ДДБА являются важной составной частью терапии больных ХОБЛ. Они активируют β_2 -рецепторы в гладкой мускулатуре дыхательных путей, вызывая бронходилатацию. Продолжительность действия большинства ДДБА — 12 ч, что требует 2-кратного применения в течение 1 суток. В отличие от них, ДДБА ультрадлительного действия назначаются 1 раз в день. В недавнем систематическом обзоре, посвященном ДДБА при ХОБЛ [141], сравнивались салметерол в дозе 50 мкг 2 раза в день и формотерол в 2 дозировках — 12 и 24 мкг 2 раза в день. Показано преимущество ДДБА по сравнению с плацебо относительно снижения частоты обострений ХОБЛ. Для оценки частоты тяжелых обострений, требующих госпитализации, объединены результаты 7 исследований ($n = 2\,859$). Для тяжелых обострений относительный риск (ОР) составил 0,73 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,56–0,95). В целом качество доказательств было средним из-за риска систематической ошибки, связанной с публикацией преимущественно положительных результатов исследований. В нескольких исследованиях частота обострений как конечный показатель не учитывалась. Различий между разными ДДБА или их разными дозами, применявшимися для снижения частоты обострений, не выявлено. Для оценки влияния ДДБА на среднетяжелые обострения проанализировано 7 исследований ($n = 3\,375$). При среднетяжелых обострениях ОР — 0,73 (95%-ный ДИ — 0,61–0,87). Качество доказательств также было оценено как среднее из-за риска систематической ошибки, связанной с публикацией преимущественно положительных результатов исследований. Однако положительного влияния на обострения средних доз формотерола (12 мкг 2 раза в день) (ОР — 0,78; 95%-ный ДИ — 0,56–1,07) не выявлено.

В обзоре подчеркиваются другие положительные эффекты ДДБА: значительное улучшение качества жизни (КЖ), оцененного по Респираторному опрос-

нику госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ): улучшение на –2,32 балла (95%-ный ДИ — (–3,09)–(–1,54)). Более того, у большего числа больных, получавших ДДБА, достигнута минимальная клинически значимая разница — 4 балла по SGRQ (ОР — 1,58; 95%-ный ДИ — 1,32–1,90) по сравнению с плацебо, при этом результат не зависел от конкретного представителя ДДБА и дозы.

Безопасность этого класса лекарственных препаратов доказана. При объединенном анализе всех исследований частота побочных эффектов была одинаковой в группах ДДБА или плацебо (ОР — 0,97; 95%-ный ДИ — 0,83–1,14). Терапия ДДБА не оказывала влияния на летальность (ОР — 0,90; 95%-ный ДИ — 0,75–1,08).

Таким образом, больные среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, получавшие ДДБА, реже, чем в группах плацебо, переносили обострения — как среднетяжелые, так и тяжелые. Показаны и другие преимущества терапии ДДБА у больных ХОБЛ при высокой безопасности терапии.

12. У больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ рекомендуется использовать ДДБА, которые по сравнению с плацебо помогают предотвратить тяжелые обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 1B).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается терапии с использованием ДДБА для снижения риска обострений ХОБЛ как среднетяжелых (требующих курса пероральных ГКС, антибактериальных препаратов (АБП) либо и тех, и других), так и тяжелых (требующих госпитализации), наряду с улучшением КЖ и легочной функции по сравнению с плацебо. У этой категории больных частота серьезных побочных эффектов и летальность не имеют достоверных различий между терапией ДДБА и плацебо.

Монотерапия ДДАХП по сравнению с плацебо. Одним из ингаляционных ДДАХП, применяемых в лечении ХОБЛ, является тиотропий, подавляющий высвобождение ацетилхолина на рецепторном уровне за счет связывания с М2- и М3-мускариновыми рецепторами в дыхательных путях. В результате возникающей бронходилатации улучшаются разные показатели заболевания, включая КЖ, переносимость физических нагрузок и частоту обострений [23, 142, 143]. При изучении в нескольких анализах безопасности тиотропия сделан вывод о приемлемом профиле его безопасности. До недавнего времени тиотропий выпускался в виде пудры в единственном устройстве для ингаляционной доставки — ХандиХалер (*Boehringer Ingelheim GmbH*, Германия). Эта форма препарата использовалась во многих клинических исследованиях, в которых оценивалась эффективность тиотропия. Новым устройством доставки стал Респимат, содержащий «мягкий» (*soft mist*) аэрозоль.

В нескольких исследованиях установлено повышение летальности, связанной с применением тиотропия с использованием устройства доставки Респимат [144], что вызывало опасения относительно

его безопасности. Для выяснения этого вопроса было предпринято крупное рандомизированное контролируемое исследование [145], результаты которого будут рассмотрены далее.

В систематический обзор, в котором оценивалась эффективность тиотропия по сравнению с плацебо [146], были включены 22 исследования ($n = 22\ 309$). В 19 исследованиях тиотропий применялся с использованием устройства доставки ХандиХалер в дозе 18 мкг в сутки. В 3 исследованиях тиотропий назначался с помощью устройства доставки Респимат в дозах 5 мкг в сутки — в одном исследовании а также 5 и 10 мкг в сутки — в 2 других исследованиях. Частота обострений ХОБЛ в группах тиотропия достоверно уменьшилась по сравнению с плацебо ($OR = 0,78$; 95%-ный ДИ — 0,70–0,87; число больных, которых нужно пролечить для предотвращения 1 обострения (*number needed to treat*), составило 16). Это были высококачественные доказательства без риска систематических ошибок. В дальнейшем было выполнено еще 21 исследование ($n = 22\ 852$), в которых оценивалась частота обострений ХОБЛ, требовавших госпитализации. В группах тиотропия частота госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ, была меньше ($OR = 0,85$; 95%-ный ДИ — 0,72–1,00), но общая частота госпитализаций по любым причинам ($OR = 1,00$; 95%-ный ДИ — 0,88–1,13) и частота нефатальных серьезных побочных эффектов ($OR = 1,03$; 95%-ный ДИ — 0,97–1,10) статистически достоверно не различались [146]. Качество доказательств было средним из-за неточности, т. к. доверительный интервал для показателя эффективности был слишком широким. Что касается летальности, лечение тиотропием при использовании устройства доставки ХандиХалер сопровождалось меньшим числом летальных исходов, чем при использовании плацебо, но эта разница не была статистически достоверной ($OR = 0,92$; 95%-ный ДИ — 0,8–1,05). В то же время применение тиотропия при помощи устройства Респимат сопровождалось большим числом летальных исходов по сравнению с плацебо ($OR = 1,47$; 95%-ный ДИ — 1,04–2,08). В целом частота летальных исходов была низкой. Такой результат может быть связан с разной частотой выбывания из исследования, которая была выше летальности.

После появления этого систематического обзора были опубликованы результаты крупного рандомизированного контролируемого исследования TIOSPIR (*Tiotropium Safety and Performance in Respi-mat*), посвященного безопасности тиотропия в системе ингаляционной доставки Респимат. В этом исследовании пациенты ($n = 17\ 183$) в рандомизированном порядке получали тиотропий через Респимат в дозе 2,5 мкг или 5 мкг либо через ХандиХалер в дозе 18 мкг. Основным показателем безопасности было время наступления летального исхода по любой причине. Основным показателем эффективности были сроки развития первого обострения ХОБЛ. Риск летального исхода (*hazard ratio* — HR) составил для Респимата с дозой 5 мкг по сравнению с ХандиХалером — 0,96 (95%-ный ДИ — 0,84–1,09), для Респима-

та с дозой 2,5 мкг по сравнению с ХандиХалером — 1,0 (95%-ный ДИ — 0,87–1,14). Оба различия не были статистически достоверными. Однако несмотря на это доказательство, вопросы безопасности системы Респимат остаются в фокусе внимания при вторичном анализе результатов TIOSPIR, особенно у больных с заболеваниями почек, которые были исключены из этого исследования.

13. Больным среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ рекомендуется назначать ДДАХП, которые помогают предотвратить развитие среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо (класс рекомендаций 1А).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается возможности снизить риск обострений ХОБЛ с помощью ДДАХП как среднетяжелых (требующих курса пероральных ГКС, АБП или и тех, и других), так и тяжелых (требующих госпитализации), наряду с улучшением КЖ и легочной функции по сравнению с плацебо. У этой категории больных частота серьезных побочных эффектов и летальность не имеют достоверных различий между терапией ДДАХП и плацебо.

ДДБА по сравнению с ДДАХП. Фармакологическое лечение ХОБЛ назначается пошагово [142, 147]. Лечение начинается с короткодействующих бронходилататоров и, если симптомы сохраняются, рекомендуется назначать длительно действующие бронходилататоры. В лечении ХОБЛ используются 2 класса длительно действующих препаратов — ДДАХП и ДДБА. Оба класса обладают самостоятельными механизмами действия, вызывающими бронходилатацию, что приводит к уменьшению выраженности симптомов, улучшению КЖ и переносимости физических нагрузок [148–150]. Кроме того, доказано, что каждый класс снижает частоту обострений ХОБЛ [23, 151]. Однако остается неясным, существует ли разница между этими классами препаратов по их способности снижать риск обострений.

В систематическом обзоре *J.Chong et al.* [152], включающем 6 исследований ($n = 12\ 123$) продолжительностью от 3 до 12 мес., этот вопрос обсуждается отдельно — сравнивается тиотропий (наиболее распространенный ДДАХП) и ДДБА при лечении стабильной ХОБЛ. Из ДДБА анализируются салметерол, формотерол и индакатерол. Во всех исследованиях пациенты получали 18 мкг в сутки тиотропия через ХандиХалер. В 3 исследованиях тиотропий сравнивался с салметеролом 50 мкг 2 раза в сутки, в 1 исследовании — с формотеролом 10 мкг 2 раза в сутки. Индакатерол сравнивался с тиотропием в 1 исследовании с открытым дизайном в дозах 150 и 300 мкг, в другом рандомизированном контролируемом исследовании с двойным плацебо-контролем — в дозе 150 мкг. Важно отметить, что во всех исследованиях пациенты одновременно принимали иГКС в стабильных дозах.

В большинстве исследований использованы сходные определения обострений ХОБЛ: усиление симптомов как минимум в течение 3 дней подряд,

приводящее к увеличению объема терапии. Терапия тиотропием сопровождалась уменьшением частоты обострений по сравнению с ДДБА (OR — 0,86; 95%-ный ДИ — 0,79–0,93). Надежность этого доказательства — средняя из-за серьезного риска систематических ошибок. В 4 исследованиях, в которых конечным показателем были госпитализации по поводу ХОБЛ, число больных, нуждавшихся в госпитализациях в связи с обострением ХОБЛ, было значительно меньше в группах тиотропия по сравнению с ДДБА (OR — 0,87; 95%-ный ДИ — 0,77–0,99) [152]. В 3 исследованиях, в которых проводился анализ госпитализаций в целом, вне зависимости от причины, разница в частоте госпитализаций между группами тиотропия и ДДБА отсутствовала (OR — 0,93; 95%-ный ДИ — 0,57–1,54) [140].

В наиболее крупном и самом продолжительном исследовании, в котором тиотропий сравнивался с салметеролом, получена статистически достоверная разница в частоте обострений [153]. При интерпретации рекомендаций следует иметь в виду, что по результатам остальных включенных в обзор исследований не доказано, что тиотропий достоверно лучше, чем ДДБА, предотвращал обострения. Более того, в этом исследовании большинство больных использовали ИГКС, при этом оценить их влияние на частоту обострений затруднительно.

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

Значение. В данной рекомендации большое значение придается тому, что ДДАХП позволяют снизить риск как среднетяжелых (требующих курса пероральных ГКС, АБП или и тех, и других) обострений ХОБЛ, так и тяжелых (требующих госпитализации), при этом терапия ДДАХП сопровождается меньшим риском нефатальных серьезных побочных эффектов, чем терапия ДДБА. Это сравнительное преимущество не относится к новым β_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.

Сравнение монотерапии КДАХП с монотерапией КДБА. На основании опубликованных данных при монотерапии КДБА по сравнению с монотерапией ипратропием (КДАХП) в течение 1–3 мес. достоверно не улучшился постбронходилатационный ОФВ₁, но получено небольшое преимущество в увеличении добронходилатационного ОФВ₁ на границе статистической достоверности. Также несколько повысились добронходилатационные показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)

и постбронходилатационный прирост площади под кривой ФЖЕЛ через 8 ч, которые достигли статистической достоверности. Эти результаты позволяют говорить, что преимущества КДАХП над КДБА в отношении легочной функции невелики [154–160].

Исследования, в которых обострения были бы основным конечным показателем, отсутствуют. Однако в 4 исследованиях ($n = 1\,218$) серьезным риском систематических ошибок и средним качеством доказательств за суррогатный маркер обострений принято добавление к лечению или повышение дозы системных ГКС [137, 161–163]. По результатам метаанализа 4 исследований показано, что у значительно меньшего числа больных, получавших КДАХП, добавлены к лечению или повышены дозы пероральных ГКС по сравнению с больными, получавшими КДБА (OR — 0,52; 95%-ный ДИ — 0,37–0,74). Число больных, которых необходимо пролечить для предотвращения потребности в пероральных ГКС (*number needed to treat*), составляет 15 для КДАХП по сравнению с 28 для КДБА соответственно.

Таким образом, приведенные сравнения позволяют сформулировать рекомендации класса 2С — слабые рекомендации с низким или очень низким качеством доказательств и неопределенным соотношением риска, пользы и обременительности, которые тесно взаимосвязаны. Однако доказана польза по крайней мере для 1 важного конечного показателя — добавление или увеличение дозы пероральных ГКС, который может рассматриваться как суррогатный маркер среднетяжелого обострения. Более высококачественные исследования могут в будущем оказать существенное влияние на надежность полученных результатов. Также следует учитывать стоимость лечения и предпочтения пациента. В дальнейших исследованиях должны быть оценены использование ресурсов здравоохранения, а для установления влияния терапии на частоту обострений они должны быть более продолжительными.

15. У больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ для профилактики легких и среднетяжелых обострений монотерапия КДАХП предпочтительнее, чем монотерапия КДБА (класс рекомендаций 2С).

Значение. В данной рекомендации большое значение в снижении риска обострений ХОБЛ придается КДАХП 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, чем КДБА.

Сопоставление комбинации КДАХП + КДБА с монотерапией КДБА. Пошаговая лекарственная терапия, особенно при использовании 2 разных препаратов с разным механизмом действия, является стандартной терапией бронхиальной астмы и ХОБЛ во всех клинических рекомендациях. Длительная комбинированная терапия КДАХП (ипратропием) и КДБА в течение 12 нед. приводит к несколько более выраженному постбронходилатационному

эффекту по сравнению с монотерапией КДБА, но это улучшение не связано с субъективным повышением КЖ или уменьшением симптомов заболевания [154]. Доказательства влияния комбинированной терапии на снижение частоты обострений по сравнению с монотерапией короткодействующими бронходилататорами слабые или вовсе отсутствуют.

Опубликовано только 1 исследование, где обострения были конечным показателем, при этом показана более высокая эффективность комбинированной терапии ипратропием + КДБА [164]. Это исследование имеет серьезный риск систематических ошибок и нестабильность результатов. Таким образом, качество полученных в нем доказательств было классифицировано как низкое. Добавление к лечению пероральных ГКС или повышение их дозы было использовано как конечный показатель еще в 5 исследованиях ($n = 1\,591$) длительностью от 42 до 85 дней [157, 160–167]. При обсуждении этих исследований серьезные разногласия отсутствовали, а качество доказательств в целом было оценено как среднее. Данная рекомендация отнесена к классу 2В (слабая рекомендация со средним качеством доказательств) в связи с длительным периодом безопасного применения и многолетним накоплением данных.

Другим важным фактором являются предпочтения пациента, что необходимо учитывать при выборе лекарственного препарата. В целом короткодействующие бронхолитические препараты являются терапией выбора в связи с их безопасностью и простотой использования. Требуются новые, более продолжительные исследования для создания более мощной доказательной базы влияния этих препаратов на частоту обострений и оценки использования ресурсов здравоохранения.

16. Для предотвращения среднетяжелых обострений при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ предпочтительна комбинация КДАХП + КДБА по сравнению с монотерапией КДБА (класс рекомендаций 2В).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается возможности снижать риск обострений ХОБЛ при назначении комбинации КДАХП + КДБА с небольшим сравнительным преимуществом перед монотерапией КДБА в улучшении КЖ, переносимости физических нагрузок и легочной функции. Данные о достоверных различиях в частоте серьезных побочных эффектов при использовании комбинации КДАХП + КДБА или монотерапии КДБА отсутствуют.

Сравнение монотерапии КДАХП с монотерапией ДДБА. Основными классами бронходилататоров, применяемых в лечении ХОБЛ, являются бронходилататоры короткого и длительного действия. Согласно современным рекомендациям, больные со среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ используют короткодействующие бронходилататоры по потребности, а длительно действующие — для регулярной терапии [142, 147]. Эта рекомендация основана на некоторых преимуществах длительно действующих бронходилататоров перед препаратами короткого

действия, в т. ч. стабильной бронходилатации, улучшении КЖ и комплаенса [168–170].

В систематическом обзоре проанализирована динамика легочной функции, КЖ, выраженности симптомов и частоты обострений на фоне монотерапии КДАХП (ипратропием) либо ДДБА [154]. В этот анализ вошли 4 клинических исследования, в которых проведено сравнение ипратропия 42 мкг и салметерола 50 мкг и плацебо; 1 исследование, в котором сравнивалась терапия ипратропием в дозе 80 мкг 3 раза в день и формотеролом 18 мкг 2 раза в день и плацебо, а также 1 исследование, в котором сравнивалась терапия ипратропием в дозе 40 мкг 4 раза в день и формотеролом 12 или 24 мкг и плацебо.

При сравнении ипратропия с салметеролом не выявлено достоверной разницы числа больных, перенесших как минимум 1 обострение ($OR = 1,23$; 95%-ный ДИ — 0,84–1,80). Качество доказательств было низким из-за нестабильности и неточности результатов. В исследованиях с применением формотерола также не выявлено достоверных различий в частоте обострений, но конкретные данные не представлены. Критерии включения в исследования, вошедшие в метаанализ, были разными, использовались нестандартные дозировки как ипратропия, так и ДДБА, отсутствовали четкие определения обострений. Учитывая низкое качество доказательств относительно влияния ипратропия и ДДБА на обострения, данная рекомендация основана на известных эффектах ДДБА у больных ХОБЛ [141].

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

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ при монотерапии ДДБА по сравнению с монотерапией КДАХП, 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.

Сравнение ДДАХП и КДАХП. Бронхиальная обструкция, соответствующая среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, приводит к ограничению физической активности, низкому КЖ и предрасполагает к развитию обострений. Бронходилататоры как короткого, так и длительного действия играют важную роль в терапии ХОБЛ благодаря улучшению многих физиологических параметров, связанных с физической активностью этих больных [148, 150, 171]. Ингаляционные антагонисты мускариновых рецепторов стали важным фармакологическим классом бронходилататоров, при использовании которых улучшается КЖ, снижается выраженность симптомов и частота обострений [146, 172].

Ипратропий является короткодействующим антагонистом мускариновых рецепторов. Тиотропий является ДДАХП, который селективно связывается

с М1- и М3-холинорецепторами в дыхательных путях. До недавнего времени тиотропий был единственным ингаляционным ДДАХП для лечения ХОБЛ [142, 147]. Сегодня появились новые ДДАХП: аклидиния бромид, гликопиррония бромид и умеклидиния бромид. В большинстве исследований этих новых препаратов их эффективность сравнивалась либо с плацебо, либо с тиотропием, но ни в одном — с ипратропием. Более того, сегодня отсутствуют метаанализы, в которых эти препараты сравнивались с ипратропием. Таким образом, при сопоставлении роли ДДАХП и КДАХП в предотвращении обострений можно оценивать только данные для тиотропия в сравнении с ипратропием.

В недавно опубликованном систематическом обзоре [173] сравнивались эффекты тиотропия и ипратропия при лечении стабильной ХОБЛ. Объединены данные 2 исследований ($n = 1\,073$): в одном рандомизированном исследовании пациенты получали тиотропий в дозе 18 мкг через ХандиХалер, в другом — тиотропий в дозах 5 и 10 мкг через Респимат. Пациенты групп сравнения в обоих исследованиях получали ипратропий в виде дозированного аэрозольного ингалятора. Частота обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций в обоих исследованиях была дополнительным конечным показателем. Показано, что при профилактике обострений тиотропий превосходит ипратропий (OR — 0,71; 95%-ный ДИ — 0,52–0,95). Качество доказательств было высоким, риск систематических ошибок отсутствовал. Более того, при терапии тиотропием снижалась частота госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ, по сравнению с ипратропием (OR — 0,56; 95%-ный ДИ — 0,31–0,99). Качество доказательств влияния на связанные с обострениями госпитализации также признано высоким при отсутствии риска систематических ошибок. Преимущество тиотропия перед ипратропием проявлялось также в динамике минимальных показателей ОФВ₁ и КЖ. Данных, свидетельствующих о преимуществах одного ингаляционного устройства перед другим, недостаточно, однако нежелательные эффекты при использовании системы Респимат отсутствовали. Сделан вывод о преимуществах тиотропия перед ипратропием в лечении стабильной ХОБЛ на основании физиологических и клинических положительных эффектов, в т. ч. снижения частоты обострений. Эти выводы соответствуют современному мнению клиницистов и клиническим рекомендациям [142, 147]. Помимо клинического улучшения, при использовании тиотропия 1 раз в сутки улучшается compliance по сравнению с ипратропием [170]. Безопасность системы Респимат, используемой для ингаляционной доставки тиотропия, пока остается под вопросом [144]. Выводы о преимуществах одной системы ингаляционной доставки перед другой отсутствуют. Хорошо доказана безопасность тиотропия, доставляемого при помощи устройства Респимат. В недавнем многоцентровом международном рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрирована безопасность тиотропия в сис-

теме Респимат по сравнению с тиотропием при помощи системы доставки ХандиХалер [145]. Однако некоторые опасения все же сохраняются, поскольку при вторичном анализе данных этого исследования показано, что у отдельных популяций больных может быть повышен риск побочных эффектов или летального исхода [174–176].

18. Для предотвращения среднетяжелых и тяжелых обострений у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ предпочтительно использование ДДАХП по сравнению с КДАХП (класс рекомендаций 1А).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ, как среднетяжелых (требующих назначения пероральных ГКС и / или АБП), так и тяжелых (требующих госпитализации) 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 отмечено меньше нефатальных серьезных побочных эффектов, чем при приеме КДАХП.

Сравнение комбинации КДАХП + ДДБА с монотерапией ДДБА. Естественное течение ХОБЛ сопровождается усилением симптомов, снижением КЖ и повышением риска обострений. По мере прогрессирования заболевания меняются потребности больного, и в современных клинических рекомендациях советуется использовать дополнительные лекарственные препараты для купирования симптомов. Один вариант заключается в добавлении регулярных ингаляций КДАХП ипратропия к ДДБА. При использовании бронходилататоров, воздействующих на разные рецепторы, может уменьшиться выраженность симптомов и, следовательно, снизиться частота обострений. Несмотря на то, что такая комбинация нетипична, она оценивалась у больных ХОБЛ в нескольких исследованиях. В метаанализе [154] были объединены результаты сравнения комбинации ипратропия и ДДБА с монотерапией ДДБА в лечении стабильной ХОБЛ. Подчеркнуто, что такая терапевтическая тактика при ХОБЛ описана в 2 неопубликованных и 1 опубликованном исследованиях. В опубликованном исследовании изучалось влияние комбинированной терапии ипратропием и ДДБА на предотвращение обострений. Это 12-недельное исследование ($n = 94$), в котором пациенты в рандомизированном порядке получали либо ипратропий и салметерол, либо только салметерол. Больным разрешалось пользоваться КДБА по потребности. На фоне комбинированной терапии частота обострений была ниже, чем при монотерапии КДБА (OR — 0,49; 95%-ный ДИ — 0,17–1,40). Однако в обеих группах отмечены низкая частота обострений, улучшение легочной функции и КЖ. В этом исследовании в качестве ДДБА применялся салметерол, но в настоящее время другие опубликованные исследования с использованием других ДДБА в комбинации с ипратропием отсутствуют. Сделан вывод о необходимости дальнейших исследований с учетом вероятного положительного влияния такой комбинированной терапии.

Целесообразность назначения комбинации ипратропия с ДДБА на фоне появления новых ДДБА и ДДАХП для лечения ХОБЛ, в т. ч. фиксированных комбинаций этих препаратов в одном ингаляторе, невелика, это может послужить объяснением скудных данных о ее эффективности. Однако в случае ограниченной доступности новых препаратов, особенно в регионах с ограниченными ресурсами здравоохранения, отношение к этой комбинации может измениться. Таким образом, желательно иметь различные варианты терапии со сходной эффективностью. Эффективность комбинации ипратропия с ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА для предотвращения обострений ХОБЛ оценена как рекомендация класса 2С на основании доказанной безопасности ее компонентов, функциональных улучшений, повышения КЖ и снижения частоты обострений.

19. У больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ для предотвращения легких и среднетяжелых обострений комбинированная терапия КДАХП + ДДБА предпочтительнее монотерапии ДДБА (класс рекомендаций 2С).

Значение. В данной 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 с уменьшением одышки на фоне комбинированной терапии 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.

ИГКС по сравнению с плацебо или другой монотерапией. Воспаление в дыхательных путях играет важную роль в патофизиологии ХОБЛ [177], которая предполагает потенциальную роль ИГКС в лечении этого заболевания. Это привело к интенсивному использованию ИГКС у больных ХОБЛ [178, 179]. Несмотря на то, что ИГКС значительно подавляют воспаление в дыхательных путях при бронхиальной астме, их противовоспалительные эффекты при ХОБЛ весьма спорны [180–182]. Опубликованы данные об относительной резистентности к противовоспалительному действию ИГКС при ХОБЛ, что может быть связано с окислительным стрессом от воздействия табачного дыма или с нейтрофильным воспалением. Доказано *in vitro* и *in vivo*, что при ХОБЛ снижены активность и экспрессия фермента гистондеацетилазы-2, что может лежать в основе низкой противовоспалительной активности ИГКС при этом заболевании [180–185]. Тем не менее по результатам метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований, в которых для оценки противовоспалительных эффектов ИГКС у больных стабильной ХОБЛ применены бронхобиопсия и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), показано, что при терапии ИГКС снижается лимфоцитарное воспаление при

ХОБЛ [186]. Эти результаты позволяют предположить, что воздействие ИГКС может быть более значимым у больных ХОБЛ с преобладанием лимфоцитарного воспаления в дыхательных путях.

Эффективность и безопасность ИГКС в комбинации с ингаляционными ДДБА изучены в нескольких краткосрочных и длительных (до 3 лет) исследованиях [22, 151, 187–199]. Кроме того, этой теме посвящены несколько систематических обзоров и метаанализов [200–204]. Во всех этих работах оценены несколько важных конечных показателей, в т. ч. легочная функция, летальность, обострения, КЖ и симптомы. Несмотря на многочисленность таких исследований, точная роль ИГКС в улучшении легочной функции и других важных для пациента параметров остается по-прежнему неоднозначной. Более того, недостаточно изучены факторы, прогнозирующие эффективность ИГКС при ХОБЛ, а существующие доказательства основаны на нескольких исследованиях с участием недифференцированной популяции больных ХОБЛ. В связи с потенциальными местными и системными побочными эффектами необходимо тщательно взвесить риск и пользу от назначения ИГКС у больного ХОБЛ.

Отдаленные эффекты ИГКС по сравнению с плацебо. В систематическом обзоре [204] оценена роль ИГКС по сравнению с плацебо у больных ХОБЛ, при этом были проанализированы данные 53 клинических исследований ($n = 16\,154$). В исследованиях, данные которых можно было включить в объединенный анализ, при длительном применении ИГКС снижалась средняя частота обострений (рассчитывались общее число обострений на 1 больного в год и ошибка среднего для каждого исследования; в обратном вариантном анализе относительный эффект составил $-0,26$ обострения на 1 больного в год; 95%-ный ДИ $-(-0,37) - (-0,14)$ ($n = 2\,586$); в целом качество доказательств — среднее из-за риска систематических ошибок. При объединенном анализе средних величин относительный эффект составил $(-0,19)$ обострений на 1 больного в год (95%-ный ДИ $-(-0,30) - (-0,08)$; $n = 2\,253$); качество доказательств — низкое из-за риска систематических ошибок и нестабильности результатов. Эффективность терапии ИГКС у больных ХОБЛ не зависела от эффективности пероральных ГКС, обратимости бронхиальной обструкции или бронхиальной гиперреактивности. В исследованиях с дозой ИГКС, эквивалентной $< 1\,000$ мкг в сутки беклометазона дипропионата, эффективность лечения не отличалась от плацебо.

При терапии ИГКС повышался риск развития орофарингеального кандидоза ($n = 5\,586$; OR — 2,65; 95%-ный ДИ $-2,03 - 3,46$). В долговременных исследованиях, в которых пневмония рассматривалась как один из побочных эффектов, частота этого осложнения терапии повышалась в группах ИГКС по сравнению с плацебо ($n = 6\,235$; OR — 1,56; 95%-ный ДИ $-1,30 - 1,86$), а в долгосрочных исследованиях, в которых оценивалось влияние на костную ткань, существенно-го влияния на переломы и минеральную плотность костей в течение 3 лет терапии в целом не выявлено.

ИГКС по сравнению с ДДБА. В лечении ХОБЛ применяются как ИГКС, так и ДДБА. Несмотря на то, что эти группы препаратов нередко назначаются одновременно, роль каждого из компонентов до конца неясна. Опубликован обзор 7 рандомизированных исследований ХОБЛ хорошего качества ($n = 5\,997$) и длительностью лечения от 6 мес. до 3 лет, в котором проанализирована эффективность и безопасность ИГКС по сравнению с ДДБА [202]. Во всех исследованиях сравнивалась комбинация ИГКС / ДДБА с терапией отдельными компонентами.

В исследованиях [22, 151, 190, 199] ($n = 4\,750$) рассчитан относительный риск обострений (RR) при сравнении ИГКС или ДДБА с плацебо или комбинацией ИГКС / ДДБА. Относительный риск для ИГКС по сравнению с ДДБА не был статистически достоверным (RR — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,89–1,02); качество доказательств — среднее из-за риска систематических ошибок. Отсутствовала статистически достоверная разница между относительным риском обострений в исследованиях с длительностью лечения до 1 года и > 1 года ($\chi^2 = 0,11$; степень свободы = 1; $p = 0,75$). В исследованиях [193, 196] проведено сравнение флутиказона и салметерола и анализ числа больных, переносивших обострения с потребностью в назначении АБП и / или ГКС либо госпитализаций за время лечения ($n = 688$). В этих исследованиях, несмотря на то, что обострения чаще развивались в группе ИГКС (у 136 из 351 больного), чем в группе ДДБА (у 115 из 337 пациентов), статистически достоверной разницы между группами не получено (OR — 1,22; 95%-ный ДИ — 0,89–1,67).

В исследовании [151] ($n = 3\,093$) проведен анализ обострений, явившихся причиной госпитализации. Статистической достоверности различий в риске связанных с обострениями госпитализаций между группами флутиказона и салметерола (RR — 1,07; 95%-ный ДИ — 0,91–1,26) не выявлено. Частота пневмоний у получавших ИГКС была значительно выше, чем в группе ДДБА, вне зависимости от того, были ли эти пневмонии классифицированы как побочный эффект (OR — 1,38; 95%-ный ДИ — 1,10–1,73) или как серьезный побочный эффект (OR — 1,48; 95%-ный ДИ — 1,13–1,93).

Сопоставление будесонида с формотеролом и флутиказона с салметеролом. В 4 исследованиях, вошедших в упомянутый обзор, сравнивалась монотерапия флутиказоном или салметеролом; в остальных 3 исследованиях сравнивалась монотерапия будесонидом либо формотеролом [202]. При анализе подгрупп доказательств классового эффекта между исследованиями флутиказона / салметерола и будесонида / формотерола ($\chi^2 = 1,57$; степень свободы = 1; $p = 0,21$) не выявлено.

Таким образом, на фоне терапии ИГКС или ДДБА статистически достоверных различий числа больных, перенесших обострение (OR — 1,22; 95%-ный ДИ — 0,89–1,67), или частоты обострений из расчета на 1 пациента в год (OR — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,89–1,02) не получено. Обе группы препаратов вносят определенный вклад в снижение частоты обостре-

ний, но пока доказательств о предпочтении ИГКС перед ДДБА для профилактики обострений ХОБЛ недостаточно. Пользу некоторым больным ХОБЛ могут принести ИГКС, но они также повышают риск системных побочных эффектов, в т. ч. пневмонии.

Комбинированная ингаляционная терапия: ДДАХП, ИГКС и ДДБА

Длительно действующие бронходилататоры и ИГКС. В последние десятилетия наблюдается значительный рост числа фармакологических препаратов для лечения ХОБЛ. В основном они являются разновидностями ДДАХП [18, 23, 205–208], ДДБА [209–211] с большей продолжительностью действия и ДДБА ультрадлительного действия [212–214], которые назначаются каждые 12 или 24 ч соответственно, а также ИГКС с 12- или 24-часовым действием [215–218]. При комбинированной или монотерапии каждым из этих препаратов улучшается легочная функция (уменьшается степень бронхиальной обструкции, снижается статическая и динамическая гиперинфляция), облегчается выраженность симптомов, улучшается КЖ и переносимость физических нагрузок.

Двойная и тройная терапия. В существующих сегодня национальных и международных клинических рекомендациях по ведению больных ХОБЛ считается целесообразным назначение комбинации ≥ 2 препаратов пошагово, если симптомы ХОБЛ недостаточно хорошо контролируются монотерапией [17, 142, 147]. Комбинированная терапия лучше влияет на легочную функцию и связанное со здоровьем КЖ, но ее влияние на обострения ХОБЛ менее очевидно [219, 220]. В последней версии Глобальной инициативы по обструктивной болезни легких (GOLD) [142] тяжесть заболевания определяется в зависимости от числа обострений, и комбинированная терапия рекомендуется больным с > 2 обострениями в год (категории C и D). Обострения также особо выделяются как показание к комбинированной терапии в предыдущей редакции практических рекомендаций *Canadian Thoracic Society Guideline* [147]. Комбинированная терапия включает прежде всего ИГКС и ДДБА, хотя на основании консенсуса можно рекомендовать и сочетание ДДАХП + ДДБА. Больным с более тяжелой ХОБЛ (категория D) целесообразно назначение тройной терапии.

Сопоставление комбинации ИГКС / ДДБА с монотерапией бронходилататором. Сравнение комбинации ИГКС и ДДБА с монотерапией проводилось всего в нескольких исследованиях, где основным конечным показателем были обострения. В Кохрейновский метаанализ [220] вошли 14 исследований с участием больных тяжелой ХОБЛ ($n = 11\,794$). В 10 исследованиях оценена комбинация флутиказона / салметерола и в 4 — комбинация будесонида / формотерола. Благодаря рандомизированному слепому дизайну исследований риск систематических ошибок был низким, но в исследованиях были погрешности, снижавшие надежность результатов. Сделано заключение, что при использовании комбинации ИГКС / ДДБА число обострений снижа-

ется, но не влияет на частоту госпитализаций, в отличие от монотерапии ДДБА. При комбинированной терапии улучшаются легочная функция, КЖ, уменьшаются одышка и потребность в препаратах для купирования симптомов ХОБЛ, но эти различия не достигли статистической достоверности. В группе комбинированной терапии риск пневмонии был выше на 4 % по сравнению с монотерапией ДДБА. В настоящее время отсутствуют прямые сравнения с новыми комбинациями иГКС / ДДБА 24-часового действия, однако новые комбинации лучше, чем монотерапия бронходилататорами, влияли на легочную функцию, одышку, потребность в препаратах для купирования симптомов и давали некоторое преимущество относительно обострений при отсутствии влияния на госпитализации [191, 221].

Опубликованы немногочисленные данные сопоставления тройной терапии с двойной или монотерапией. В систематическом обзоре изучена эффективность 3 терапевтических подходов: тиотропий + ДДБА (двойная терапия), ДДБА + иГКС (комбинированная терапия) и тиотропий + иГКС + ДДБА (тройная терапия), каждый режим сравнивался с монотерапией тиотропием [214]. В этот обзор были включены 20 исследований ($n = 6\,803$). Сделан вывод, что при двойной терапии улучшаются легочная функция и КЖ, но не снижается частота обострений по сравнению с монотерапией тиотропием. В случае комбинированной терапии также улучшаются легочная функция и КЖ, уменьшается одышка без существенного влияния на риск обострений. В то же время выявлено повышение риска побочных эффектов на фоне комбинированной терапии. При тройной терапии улучшается легочная функция и КЖ с достижением минимальной клинически значимой разницы для обоих показателей и несколько снижается риск обострений. Однако эксперты по-прежнему считают, что для выработки сильной рекомендации этих данных недостаточно.

В некоторых исследованиях динамика таких конечных показателей, как легочная функция, КЖ и одышка не всегда соответствует наблюдаемому снижению частоты обострений. Причины такого расхождения результатов не вполне ясны, но представляется целесообразным отдельный от других показателей анализ влияния терапии на обострения.

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

Значение. В данной 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 комбинированная терапия иГКС / ДДБА более эффективно предотвращает обострения ХОБЛ, чем монотерапия ДДБА (класс рекомендаций 1С).

Значение. В данной 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, превосходящими риск развития орофарингеального кандидоза, инфекций верхних дыхательных путей и пневмонии.

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

Значение. В данной 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 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. оба эти режима эффективно предотвращают обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 1С).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ.

24. При стабильной ХОБЛ рекомендуются поддерживающая терапия ингаляционными иГКС / ДДБА или монотерапия ДДАХП, т. к. оба эти режима эффективно предотвращают обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 1С).

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

25. При стабильной ХОБЛ рекомендуется комбинированная терапия ингаляционными ДДАХП / иГКС / ДДБА или монотерапия ингаляционными ДДАХП, т. к. оба эти режима эффективно предотвращают обострения ХОБЛ (класс рекомендаций 2С).

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска обострений ХОБЛ.

Рисо 3: Возможно ли при помощи пероральной терапии предотвратить или снизить частоту обострений ХОБЛ у больных старше 40 лет — бывших или активных курильщиков?

При назначении лекарственной терапии в последние 30 лет больным ХОБЛ предпочтительно ингаляционное введение препаратов благодаря возможности непосредственного воздействия лекарства на дыхательные пути. Однако у ингаляционных лекарственных препаратов также имеются побочные эффекты, хотя они лучше переносятся и более безопасны, чем пероральные средства. Некоторые лекарства существуют только в форме для ингаляционного назначения. Однако выбор пероральной терапии зависит от типа лекарства и пациента. Более того, в некоторых странах недостаточная доступность ингаляционных препаратов может затруднять

такой подход. В данном документе сделан обзор пероральной терапии по следующим классам лекарств: АБП, пероральные ГКС, ингибиторы фосфодиэстеразы (рофлумиласт, теофиллин), муколитические препараты (N-ацетилцистеин (NAC), эрдостеин, карбоцистеин) и статины (см. табл. 1, часть 1-я).

Некоторые пероральные препараты (например, АБП, ГКС) используются преимущественно для терапии обострений ХОБЛ. В данном документе не рассматривается терапия обострений, а только доказательства, касающиеся назначения тех или иных препаратов, способных предотвратить обострения или снизить их частоту.

Антибактериальные препараты. Макролиды обладают многочисленными противомикробными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами и в течение многих лет применяются в терапии хронических заболеваний дыхательных путей, включая диффузный панбронхиолит и муковисцидоз. Учитывая успешный опыт их применения, а также значительную роль, которую играют воспаление дыхательных путей и бактериальная инфекция в патогенезе обострений ХОБЛ, интерес к макролидам как средству предотвращения обострений возрастает.

Выбрано 5 клинических исследований, в которых макролиды сравнивались с плацебо или другими препаратами, из которых [21, 222, 223] включены в окончательный анализ с учетом интересующих конечных показателей. *T.A.Seemungal et al.* [223] проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эритромицина в дозе 250 мг 2 раза в день у больных ($n = 109$) среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Показано, что в группе эритромицина частота обострений значительно снизилась ($RR = 0,648$; 95%-ный ДИ $- 0,489-0,859$; $p = 0,003$). Сопоставимое протективное влияние на риск обострений выявлено в аналогичном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *Z.Y.He et al.* [222] с использованием эритромицина в дозе 125 мг 3 раза в день ($RR = 0,554$; 95%-ный ДИ $- 0,314-0,979$, $p = 0,042$). *R.K.Albert et al.* [21] проведено самое крупное на сегодняшний день исследование макролидов ($n = 1\,142$), в котором азитромицин в дозе 250 мг в сутки в течение 1 года сравнивался с плацебо у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, которые либо переносили обострения в течение предшествующего года, либо получали длительную кислородотерапию. Больные, включенные в исследование исключительно по показаниям к кислородотерапии, составили всего 12 %. Частота обострений достоверно снизилась с 1,83 до 1,48 на 1 больного в год ($RR = 0,83$; 95%-ный ДИ $- 0,72-0,95$; $p = 0,01$), различия сохранялись достоверными даже после коррекции результатов по полу, возрасту, ОФВ₁ и статусу курения. Учитывая сходные популяции больных в этих исследованиях и сопоставимые размеры эффекта, суммарный результат ($RR = 0,73$; 95%-ный ДИ $- 0,58-0,91$) соответствует доказательствами высокого качества в пользу применения макролидов для профилактики обострений ХОБЛ. В исследовании

R.K.Albert et al. [21] у небольшого числа больных за время исследования развилась назофарингеальная колонизация распространенными респираторными возбудителями, резистентными к азитромицину. Значение этого факта неясно, поскольку эта колонизация не сопровождалась учащением обострений ХОБЛ или пневмонии. Также выявлен умеренный риск снижения слуха на фоне терапии азитромицином, хотя этот эффект был обратимым. В исследовании *R.K.Albert et al.* [21] повышения риска сердечно-сосудистых осложнений терапии азитромицином не установлено, но в других крупных популяционных исследованиях показано, что этот препарат может повышать риск кардиологической смерти; таким образом, следует тщательно анализировать предполагающие факторы и сопутствующую терапию у больных перед назначением такой терапии. Кардиологическая безопасность азитромицина в исследовании *R.K.Albert et al.* [21] частично может быть объяснена исключением больных с удлиненным интервалом QT или принимающих другие препараты, способные удлинять интервал QT. По результатам опубликованных клинических исследований показано, что при регулярной терапии макролидами определенно снижается риск обострений ХОБЛ, однако несмотря на надежность этих результатов и их соответствие классу рекомендаций 1, данные по безопасности, полученные в самом крупном исследовании [21], требуют учитывать риск развития антибактериальной резистентности и снижения слуха. По результатам крупных наблюдательных исследований в других популяциях больных выявлена проблема кардиоваскулярных побочных эффектов, в т. ч. удлинение интервала QT, которые не наблюдались в рандомизированных исследованиях. Учитывая эти проблемы безопасности, макролиды рассматриваются как вариант терапии у больных, перенесших обострения ХОБЛ (класс 2А), но врач должен иметь в виду риск побочных эффектов. Длительность терапии макролидами и точные дозы не установлены, но рекомендуются стратегии, минимизирующие риск побочных эффектов.

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 данной рекомендации большое значение придается профилактике обострений ХОБЛ. Однако при назначении макролидов на длительный срок должна быть учтена возможность удлинения интервала QT, снижения слуха и развития бактериальной резистентности. Длительность лечения и дозировка макролидов пока точно не установлены.

ГКС. Системные пероральные ГКС не рекомендуются для длительной терапии ХОБЛ (GOLD), но показаны для лечения обострений (GOLD). При назначении системных ГКС улучшается легочная функция, уменьшаются выраженность симптомов,

риск неэффективности терапии и сокращаются сроки пребывания больных в стационаре [224–227]. Способность системных ГКС предотвращать дальнейшие обострения неоднозначна.

Эта проблемы проанализированы в исследованиях [224, 226, 228, 229], в которых конечным показателем были госпитализации в течение 30 дней после перенесенного обострения, и в исследованиях [226, 230], в которых конечным показателем были госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в течение 6 мес. *P.Aggarwal et al.* [228] проведено сравнение эффективности 2-недельного лечения гидрокортизоном или метилпреднизолоном на фоне стандартной терапии обострения ХОБЛ в отделении неотложной терапии. Частота повторных госпитализаций в течение 2 нед. наблюдения не имела достоверных различий между 2 группами (OR — 0,18; 95%-ный ДИ — 0,01–3,85). *D.E.Niewoehner et al.* [226] в рандомизированном порядке пролечены больные, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ, при использовании ГКС в течение 8 нед., либо ГКС в течение 2 нед. + плацебо в течение 6 нед., либо плацебо в течение 8 нед. В группе комбинированной терапии ГКС было достоверно меньше случаев неэффективности терапии в течение 30 дней по сравнению с плацебо (23 % vs 33 %; $p = 0,04$), но не было разницы между группами ГКС и плацебо в частоте повторных госпитализаций в течение 30 дней (4 и 5 %), (OR — 0,54; 95%-ный ДИ — 0,10–2,88). *B.Ställberg et al.* [229] пролечены амбулаторные больные с обострением ХОБЛ в течение 2 нед. либо высокими дозами ингаляционного будесонида / формотерола, либо 30 мг преднизолона и ингаляционным формотеролом 12 мкг 2 раза в день. В течение 12 нед. наблюдения были госпитализированы 3 (5,6%) больных в группе преднизолона и 1 (1,8%) больной в группе ингаляционной терапии (риск госпитализаций — OR — 1,02; 95%-ный ДИ — 0,06–16,71). *S.D.Aaron et al.* [224] пролечены больные, обратившиеся по поводу обострения ХОБЛ за неотложной помощью, но не нуждавшиеся в госпитализации, 40 мг преднизолона ежедневно или плацебо в течение 10 дней. В случае лечения преднизолоном снизился комбинированный конечный показатель (внеплановые посещения врача или повторное обращение за неотложной помощью в течение 30 дней) по сравнению с плацебо (27 % vs 43 %; $p = 0,05$); также получена тенденция к более редким госпитализациям в группе преднизолона (11 % vs 21 %; $p = 0,11$). Рассчитанный риск госпитализаций в группе преднизолона был достоверно ниже (OR — 0,40; 95%-ный ДИ — 0,16–0,99). При анализе объединенных данных этих исследований показано, что системные ГКС при обострении ХОБЛ могут снизить риск повторных госпитализаций в течение 30 дней (OR — 0,43; 95%-ный ДИ — 0,20–0,91).

В рандомизированном исследовании *K.L.Rice et al.* [230] больные ХОБЛ, получавшие длительную терапию системными ГКС, либо сохраняли прежнюю дозу в течение 6 мес., либо постепенно снижали ее по 5 мг в неделю. Основным конечным показателем исследования было среднее число обострений ХОБЛ в течение 6 мес. лечения. Число обострений достоверно не различалось между группами. Более того, в группе со стабильной дозой преднизолона было 3 (15 %) госпитализации в отличие от группы со снижением дозы, в которой не было ни одной госпитализации (OR — 7,40; 95%-ный ДИ — 0,36–153,8). В исследовании *D.E.Niewoehner et al.* [226], которое обсуждалось выше, также не было выявлено разницы в числе госпитализаций за 6 мес. в группах пациентов, лечившихся плацебо либо системными ГКС в течение 8 нед. (OR — 1,07; 95%-ный ДИ — 0,49–2,36). В объединенном анализе этих исследований не получено доказательств в пользу терапии обострений ХОБЛ системными ГКС с целью предотвращения новых обострений в течение 6 мес. (OR — 1,6; 95%-ный ДИ — 0,34–7,51). Эти результаты не препятствуют кратковременному использованию системных ГКС для лечения обострения ХОБЛ как у амбулаторных, так и у госпитализированных больных.

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

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

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

Примечание. В данной рекомендации для лечения обострений ХОБЛ не запрещается использование системных ГКС.

Значение. В данной рекомендации большое значение придается снижению риска повторных обострений ХОБЛ в течение 30 дней от начала настоящего обострения с помощью системных ГКС. В данной рекомендации учтен риск осложнений — гипергликемии, увеличения массы тела, бессонницы — даже при кратковременном назначении системных ГКС,

но положительный эффект такой терапии с высокой вероятностью превышает риск этих осложнений. Применение системных ГКС при обострении ХОБЛ не снижает риска развития новых обострений позже 30-дневного периода. Более того, целесообразность длительной терапии системными ГКС 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 системными ГКС.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт назначался больным со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, хроническим продуктивным кашлем и обострениями в анамнезе для предотвращения новых обострений. Из проанализированных исследований работы [231, 232] были крупными плацебо-контролируемыми многоцентровыми. В исследовании *P. Calverley et al.* [231] протоколы для всех центров-участников были одинаковыми, поэтому полученные в разных центрах результаты были объединены. *L. M. Fabbri et al.* [232] проведены 4 исследования рофлумиласта по сравнению с плацебо, еще в одной работе комбинация рофлумиласта с тиотропием или салметеролом сравнивалась с монотерапией бронхолитическим препаратом. Публикация [221] представляет собой вторичный (*post-hoc*) анализ 2 исследований *P. Calverley et al.* [231] с анализом способности рофлумиласта снижать частоту обострений ХОБЛ у больных с фенотипом частых обострений (≥ 2 обострений за предшествующий год) по сравнению с фенотипом редких обострений. В исследовании [233] основным конечным показателем был ОФВ₁, а обострения ХОБЛ рассматривались как дополнительный конечный показатель. Поскольку исследование продолжалось всего 12 нед. и число обострений как в группе рофлумиласта, так и в группе плацебо было низким, это исследование было исключено из суммарного анализа.

В исследованиях *P. Calverley et al.* и *L. M. Fabbri et al.* проанализирована медиана времени до очередного обострения. Средний HR составил 0,87 (95%-ный ДИ — 0,80–0,95) для рофлумиласта. В исследованиях [151, 221] проведено сравнение числа больных, перенесших ≥ 2 обострений за 1 год; HR для рофлумиласта составил 0,95 (95%-ный ДИ — 0,83–1,08). В 2 исследованиях *P. Calverley et al.* и 2 исследованиях *L. M. Fabbri et al.* рассчитана средняя частота обострений в год, хотя в работе *L. M. Fabbri et al.* в исследование включены больные с легкими обострениями, а *P. Calverley et al.* — больные со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями [151, 231]. HR для рофлумиласта составил 0,85 (95%-ный ДИ — 0,79–0,92). Все исследования, включенные в объединенный анализ обострений, были крупными и хорошо спланированными. Однако в них участвовали только больные со спирометрической стадией ХОБЛ III–IV (ОФВ₁ < 50 % долж.), фенотипом хронического бронхита и хотя бы 1 обострением за предшествующий год, когда требовались лечение или госпитализация. В исследованиях было много ограничений по

использованию лекарственных препаратов. Чаще всего исключались больные, использовавшие теофиллин и иГКС [221, 231, 232]; > 40 % больных в группах рофлумиласта и плацебо до включения в исследование получали иГКС, и в предыдущих исследованиях предполагалось, что именно отмена иГКС была причиной последовавшего за этим повышения риска обострений. Длительная терапия иГКС в дозах, эквивалентных < 2000 мкг беклометазона, была разрешена в исследовании *P. Calverley et al.* [151]. Этим объясняется некоторое снижение средней частоты обострений в группах плацебо и рофлумиласта по сравнению с другими аналогичными исследованиями, в которых терапия иГКС не была предусмотрена. Однако преимущества рофлумиласта для снижения обострений ХОБЛ были сходными как у больных, получавших длительную терапию иГКС, так и у пациентов, не получавших такого лечения.

Во всех исследованиях были запрещены ДДАХП, кроме исследования *L. M. Fabbri et al.* [232], в котором целенаправленно изучались преимущества рофлумиласта, добавленного к тиотропию, по сравнению с плацебо. Использование ДДБА было запрещено в исследовании *P. Calverley et al.* [151]. Во всех исследованиях учитывались многие дополнительные конечные показатели, в т. ч. до- и постбронходилатационный ОФВ₁, которые достоверно повышались на фоне лечения. Разница между добронходилатационным ОФВ₁ в группах рофлумиласта и плацебо составила от 39 [151] до 80 мл при добавлении тиотропия [232]. Постбронходилатационное улучшение составило от 36 [151] до 81 мл при добавлении тиотропия [232]. В менее крупном исследовании *T. A. Lee et al.* [233], в котором изучались преимущества применения рофлумиласта по сравнению с плацебо у больных ХОБЛ жителей Азии, с чуть менее тяжелой бронхиальной обструкцией, чем в исследованиях обострений, улучшение добронходилатационного ОФВ₁ в среднем составило 95 мл, постбронходилатационного — 79 мл ($p < 0,0001$ в обоих случаях).

В группе рофлумиласта чаще встречались побочные эффекты — тошнота, диарея, головная боль, потеря массы тела в среднем на 2,1 кг, что стало причиной высокой частоты досрочного выбывания больных из исследований, особенно в первые 3–4 нед. В клинических условиях побочные эффекты могут ограничить применение этого препарата.

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

Значение. При назначении рофлумиласта следует предупреждать больных 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, что данные о дополнительных эффектах этого препарата на фоне базисной ингаляционной терапии ограничены.

Теofilлин. Теофиллин используется для лечения заболеваний дыхательных путей в течение многих десятилетий. Их бронходилатационный эффект медируется через ингибирование фосфодиэстеразы-3 [234], хотя для этого нужны достаточно высокие концентрации в плазме, которые часто сопровождаются побочными эффектами — тошнотой, рвотой, гастроэзофагеальным рефлюксом, головной болью. В более низких дозах теофиллин тоже проявляет противовоспалительные свойства, хотя они медируются через ингибирование фосфодиэстеразы-4 и активацию гистондеацетилазы-2, которая подавляет множество воспалительных генов. Теофиллин метаболизируется через печеночную систему цитохрома P450 и, следовательно, взаимодействует с множеством других лекарственных препаратов. У больных ХОБЛ при добавлении к ДДБА теофиллина как бронходилататора улучшается легочная функция, получены также некоторые доказательства, что он может устранить резистентность к ГКС у этих больных.

Из 18 исследований перорального теофиллина в сравнении с плацебо либо активным лекарством, либо с тем и другим одновременно только 2 исследования отвечали критериям для данного обзора [235, 236]. *A. Rossi et al.* [235] рандомизированы больные ХОБЛ ($n = 854$) ($ОФВ_1 < 70\%$ долж.) для лечения в течение 1 года одной из двух доз формотерола (12 или 24 мкг 2 раза в день), пероральным теофиллином с замедленным высвобождением 2 раза в день с титрованием дозы от 8 до 20 мг / л через 3–4 ч после приема или плацебо. Основным конечным показателем был $ОФВ_1$, но также оценивалось число больных, перенесших тяжелое или среднетяжелое обострение. Последний показатель снизился на фоне обеих доз формотерола по сравнению с плацебо. В группах теофиллина и плацебо число больных, перенесших обострение, не различалось. Желудочно-кишечные побочные эффекты в группе теофиллина были в 3 раза выше, чем в группах формотерола, что привело к выбыванию 27 % больных в первые 3 мес. исследования. *Y. Zhou et al.* [236] выполнено 1-годичное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, в котором больные ХОБЛ ($ОФВ_1 > 30\%$ долж., но плохой ответ на короткодействующие бронходилататоры) получали теофиллин с замедленным высвобождением в дозе 100 мг 2 раза в день. Риск обострений в группе теофиллина был снижен (0,73) по сравнению с плацебо, хотя риск желудочно-кишечных побочных эффектов также был выше. При суммарном анализе этих 2 исследований величина эффекта составила 0,83 (95%-ный ДИ — 0,47–1,47), что соответствует доказательствам среднего качества, подтверждающим роль теофиллина в предотвращении обострений ХОБЛ. Исследования, в которых оценивалось бы добавление теофиллина к ингаляционной терапии у больных с сохраняющимися частыми обострениями, отсутствуют. Тем не менее это остается распространенной стратегией назначения этого препарата. Неблагоприятный профиль безопасности

теофиллина по сравнению с ингаляционной терапией, при которой более определенно снижается частота обострений ХОБЛ, также делает лечение теофиллином менее целесообразным.

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

Значение. Больные ХОБЛ, получающие базисную терапию бронходилататорами и иГКС и по-прежнему периодически переносящие обострения ХОБЛ, должны быть проинформированы о том, что при назначении 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. Пациенты должны быть проинформированы о том, что изменение статуса курения также может повлиять на концентрацию теофиллина в сыворотке крови и в случае приема теофиллина следует сообщить врачу о прекращении курения.

НАС. Обострения ХОБЛ и хронического бронхита могут быть связаны со скоплением в бронхиальном дереве вязкого секрета, который трудно элиминировать из дыхательных путей. В качестве муколитического средства, облегчающего удаление бронхиального секрета, предлагается НАС, при назначении которого снижается вязкость бронхиальной слизи за счет разрыва дисульфидных связей [237]. У больных ХОБЛ и хроническим бронхитом пероральный НАС широко используется как муколитическое средство, поскольку он быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и быстро превращается в активную форму в легочной ткани и бронхиальном секрете, а также хорошо переносится за исключением редких случаев желудочно-кишечных побочных эффектов [238]. Первые предположения о том, что в случае терапии НАС снижается частота обострений ХОБЛ, были высказаны около 30 лет назад [238, 239].

Отобраны 11 рандомизированных контролируемых исследований, в которых НАС сравнивался с плацебо или другими препаратами, из них 3 исследования включены в метаанализ [240–243]. Дизайн остальных исследований либо не соответствовал критериям данного обзора, либо обострения в них не рассматривались как основной конечный показатель.

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании *N. C. Hansen et al.* [240] пероральный НАС назначался больным ($n = 129$) 2 раза в день. Получено субъективное улучшение симптомов по шкале *General Health Score* — психиатрическому вопроснику для оценки симптоматического благополучия. Однако надежность результатов снижена из-за того, что в группах больных отмечены исходные различия по

этой шкале. Число обострений в группе NAC не отличалось достоверно от группы плацебо.

R. Pela et al. [241] больные ($n = 169$) рандомизированы для лечения пероральным NAC в дозе 600 мг 2 раза в день либо плацебо. Основным конечным показателем была частота обострений ХОБЛ, которая снизилась на 41 % в группе NAC по сравнению с группой плацебо. При назначении препарата уменьшились число больных, переносивших многочисленные обострения, а легочная функция в этой группе немного, но достоверно улучшилась. NAC хорошо переносился больными, частота побочных эффектов не различалась между группами.

В самом крупном на сегодняшний день исследовании *J.P. Zheng et al.* [242] больные ($n = 1\,006$) получали пероральный NAC в дозе 600 мг 2 раза в день или плацебо. Это крупное рандомизированное многоцентровое проспективное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах было выполнено в Китае. По спирометрическим показателям в него были включены больные среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ в возрасте от 40 до 80 лет, переносившие ≥ 2 обострений в предшествующие 2 года. Пациенты также были подразделены по использованию ИГКС. Частота обострений в группе NAC составила 1,16 vs 1,49 в группе плацебо (RR – 0,78 в пользу NAC). Время до 1-го обострения не различалось между группами NAC и плацебо, но времени до 2-го и 3-го обострений в группе плацебо было меньше. NAC оказался эффективнее при ХОБЛ II стадии (GOLD), чем при III стадии, поскольку время до 1-го обострения у больных ХОБЛ II стадии было продолжительнее, чем при ХОБЛ III стадии. Частота побочных эффектов, связанных с лекарственным препаратом, не различалась между группами NAC и плацебо.

По объединенным результатам исследований [240–242] выявлено снижение частоты обострений ХОБЛ, связанное с приемом NAC (OR – 0,61; 95%-ный ДИ – 0,37–0,99). Итоговый вывод ограничен размером выборки больных в этих исследованиях, но пероральный NAC хорошо переносится и, по-видимому, представляет низкий риск для больных.

31. Для предотвращения обострений у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ с > 2 обострениями ХОБЛ за предшествующие 2 года рекомендуется терапия пероральным NAC (класс рекомендаций 2B).

Значение. Больных ХОБЛ, получающих базисную терапию бронходилататорами и ИГКС и по-прежнему периодически переносящих обострения ХОБЛ, следует предупреждать, что NAC может уменьшить частоту обострений. При принятии решения следует также проинформировать пациента о низкой частоте побочных эффектов NAC.

Эрдостеин. При приеме муколитического средства эрдостеина у больных ХОБЛ может снижаться число обострений. Для систематического обзора было найдено всего 1 небольшое рандомизированное контролируемое исследование ($n = 124$) длительностью 8 мес. [249]. Таким образом, доказательства для разработки рекомендации по использованию эр-

достеина для предотвращения обострений ХОБЛ недостаточны.

Карбоцистеин. S-карбометилцистеин (карбоцистеин) является тиоловым производным L-цистеина. Лекарственный препарат представляет собой карбоцистеин или лизиновую соль карбоцистеина, которая расщепляется в желудочно-кишечном тракте с образованием активного вещества карбоцистеина. Этот препарат, распространенный в Европе и Азии, способен снижать вязкость мокроты и активировать мукоцилиарный транспорт [250].

В данный обзор включены только 3 исследования, имеющие удовлетворительное качество [251–253], но объединенный анализ их результатов невозможен из-за гетерогенности исследований. Лизиновая соль карбоцистеина назначалась в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентам ($n = 662$) с хроническим обструктивным бронхитом [251]. Пациенты получали ежедневно лизиновую соль карбоцистеина, плацебо либо интермиттирующее лечение с чередованием 1-недельных курсов лизиновой соли карбоцистеина и плацебо в течение 6 мес. В группе ежедневной терапии карбоцистеином по сравнению с плацебо процент больных без обострений в течение 6 мес. исследования был достоверно выше (70,4 % vs 54,1 %; $p = 0,001$) и время до очередного обострения ХОБЛ было продолжительнее. В исследовании [252] ($n = 109$) больные хроническим обструктивным бронхитом получали карбоцистеин или плацебо в течение 6 мес. в зимний период. Различий в числе обострений хронического бронхита между этими группами не найдено. Самое крупное на сегодняшний день исследование PEACE было посвящено влиянию карбоцистеина на обострения ХОБЛ. Амбулаторные больные ХОБЛ ($n = 709$), переносившие ≥ 2 обострений в предшествующие 2 года, в рандомизированном порядке получали карбоцистеин или плацебо в течение 1 года. В группе карбоцистеина достигнуто достоверное снижение числа обострений по сравнению с группой плацебо (RR – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,62–0,92), причем достоверная разница выявлена уже через 6 мес. терапии [253]. Для объединенного анализа все эти исследования непригодны, следовательно, можно только предполагать, что карбоцистеин способен снижать частоту обострений ХОБЛ, но для разработки доказательных рекомендаций необходимы дополнительные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования.

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. В этом положении большое значение придается 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.

Статины. Статины хорошо известны и широко используются благодаря их липидоснижающим свойствам и способности улучшать исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Статины также обладают и другими свойствами, прежде всего противовоспалительными. В связи с этим оценивалась возможность предотвращать обострения ХОБЛ с помощью статинов.

Найдены 5 наблюдательных исследований [254–258], в которых по материалам крупных баз данных изучалось влияние статинов на обострения ХОБЛ. Среди больных, принимавших статины в 3 исследованиях, снизилось число госпитализаций (RR – 0,66 (95%-ный ДИ – 0,51–0,85); OR – 0,68 (95%-ный ДИ – 0,44–1,04); HR – 0,66 (95%-ный ДИ – 0,60–0,74)) [256–258]. Результаты 2 исследований были объединены, что обусловило суммарное OR – 0,58 для обострений ХОБЛ (95%-ный ДИ – 0,45–0,74) [255, 258] в пользу статинов. Эти наблюдательные исследования достоверно продемонстрировали влияние статинов на снижение числа обострений ХОБЛ. Однако эксперты пришли к заключению, что нужны новые рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения полученных результатов.

В проспективное рандомизированное контролируемое исследование *G.J.Criner et al.* [259] были включены больные ($n = 885$) среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, соответствовавших хотя бы 1 из следующих критериев в течение предшествующего года: терапия кислородом, системными ГКС или АБП, обращения за неотложной помощью, госпитализации по поводу обострений ХОБЛ. Больные с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и показаниями для терапии статинами на основании клинических рекомендаций того времени были исключены. После отбора больных ($n = 885$) из запланированного числа пациентов ($n = 1\,200$), которые лечились в течение 12–36 мес., исследование было прекращено из-за неполного мониторинга безопасности; мониторинговой комиссией сделан вывод об отсутствии ближайших или отдаленных эффектов как в когорте больных в целом, так и при анализе подгрупп. Частота обострений ХОБЛ составила $1,36 \pm 1,61$ и $1,39 \pm 1,73$ на 1 пациента в год ($p = 0,54$) в группах статинов и плацебо соответственно. Также не установлено влияния на потребность в неотложной помощи, внеплановых посещениях врача или тяжести обострений. Более того, число тяжелых обострений и госпитализаций достоверно не изменилось. В этом рандомизированном контролируемом исследовании отмечен низкий риск систематических ошибок согласно шкале *Cochrane Risk of Bias Tool*. Таким образом, использование статинов с целью предотвращения обострений ХОБЛ не рекомендуется при наивысшем уровне доказательств.

33. Больным среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ с высоким риском обострений не рекомендуется назначать

статины для профилактики обострений (класс рекомендаций 1B).

Значение. Эксперты придают большое значение снижению частоты обострений ХОБЛ, но для этого не рекомендуется использовать статины. Однако больные ХОБЛ могут иметь кардиоваскулярные показания для терапии статинами.

Новые направления терапии, не включенные в Рекомендации

В настоящее время несколько новых лекарственных препаратов, которые предполагается использовать в виде монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХОБЛ, находятся на разных стадиях разработки. Исследования, в которых оценивалось влияние этих препаратов на обострения ХОБЛ, либо не проводились, либо слишком малы для включения в настоящие Клинические рекомендации. Далее приведено краткое описание этих препаратов.

К новым лекарственным препаратам, которые недавно разрешены к использованию либо находятся на последних стадиях изучения, относятся ДДБА 24-часового действия олодатерол и вилантерол и ДДАХП умеклидиний и гликопирроний. Они представлены в новых устройствах ингаляционной доставки. Олодатерол, недавно разрешенный Агентством по контролю за лекарственными препаратами и пищевыми продуктами США (*Food and Drug Administration – FDA*) для использования при ХОБЛ, является новым ингаляционным ДДБА ультрадлительного действия с преимуществами, типичными для препаратов, назначаемых 1 раз в сутки [260, 261]. Кроме того, в момент написания данного документа в стадии изучения находились несколько новых комбинаций ДДБА и ДДАХП: вилантерол / умеклидиний, тиотропий / олодатерол, аклидиний / формотерол, гликопирроний / индакатерол, гликопирроний / формотерол [221, 262–274]. Одна такая комбинация – вилантерол / умеклидиний – недавно была одобрена FDA для больных ХОБЛ как препарат для комбинированной бронхолитической терапии с применением 1 раз в сутки [275–278]. Аналогичным образом изучаются комбинации ДДБА / иГКС с применением 1 раз в сутки. Одним из недавно разрешенных препаратов такого типа является комбинация флутиказона фуоат / вилантерол. В нескольких исследованиях сообщается, что при терапии данным препаратом более эффективно улучшается легочная функция и снижается число обострений, чем при терапии его монокомпонентами [188, 191, 194, 197, 279, 280].

В настоящее время проводится крупное продолжительное исследование летальности и заболеваемости на фоне терапии флутиказона фуоатом / вилантеролом у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска SUMMIT [281]. К другим новым лекарственным препаратам, которые сейчас находятся на ранних стадиях изучения, относятся препараты, направленные на воспаление в дыхательных путях при ХОБЛ, такие как агонисты A2A-аденози-

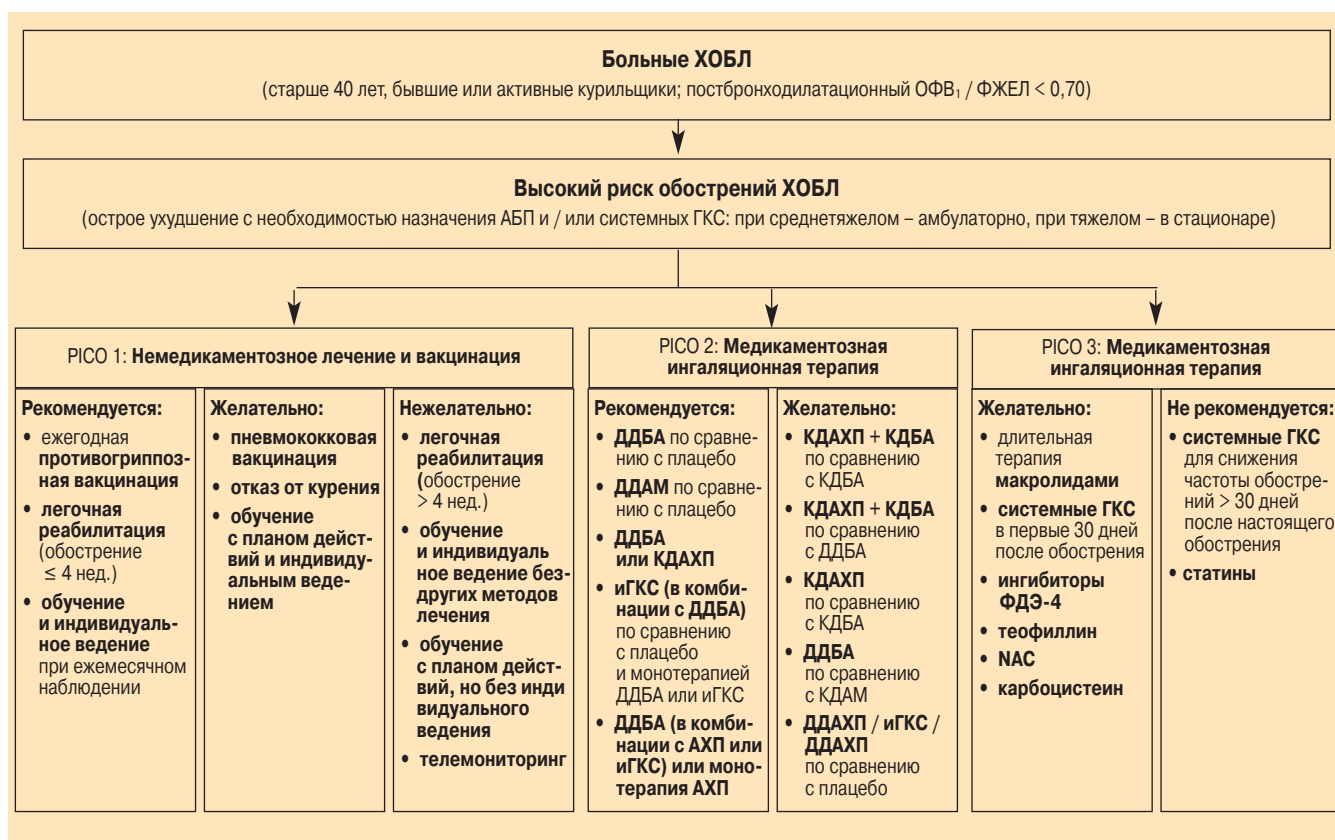


Рисунок. Схема выбора профилактики обострений ХОБЛ в соответствии с 3 ключевыми клиническими проблемами, согласно формату PICO: немедикаментозное лечение, ингаляционная и пероральная терапия. Слова «рекомендуется» и «не рекомендуется» использованы при сильных доказательствах (уровень 1), а «желательно» и «нежелательно» – при слабых доказательствах (уровень 2)

Figure. Decision tree for prevention of AECOPD according to three key clinical questions using the PICO format: nonpharmacologic therapies, inhaled therapies, and oral therapies. Note that the wording used is “recommended or not recommended” when the evidence was strong (level 1) or “suggested or not suggested” when the evidence was weak (level 2)

новых рецепторов, ингибиторы провоспалительных механизмов и активаторы противовоспалительных механизмов. Среди них – аналоги интерлейкина-10 и ингибиторы фактора некроза опухоли- α , хемокинов, ядерного фактора κ B, р38-митоген-активируемой протеинкиназы, фосфоинозитид 3-киназы и лейкотриена-В4. Другие лекарства, находящиеся в стадии разработки, включают препараты с антиоксидантными свойствами и препараты, способные влиять на регенерацию легких (ретиноиды), а также мукоактивные препараты [184, 185, 270, 282–285].

Заключение

В данных Рекомендациях приведена доказательная информация для клиницистов о вариантах терапии, направленной на предотвращение обострений ХОБЛ при использовании объективного доказательного подхода к оценке опубликованных исследований немедикаментозной, ингаляционной и пероральной терапии (см. рисунок). При этом использована объективная оценка каждой рекомендации, если для разработки заключения данные были достаточно надежными, рекомендации не во всех случаях были основаны на мнении экспертов. При такой оценке выявлены проблемы, требующие дополнительных исследований, например, рекомендации класса С.

Очевидно, что в настоящее время существует серьезный пробел в знаниях о предотвращении обострений ХОБЛ, что существенно ограничивает возможности экспертов при определении приоритетных вариантов терапии либо при разработке рекомендаций по комбинированной терапии с целью предотвращения новых обострений. В новых исследованиях должны быть изучены комбинированные варианты лечения во всех группах PICO и их влияние на предотвращение обострений ХОБЛ. Внедрение новых лекарственных препаратов, действие которых направлено на предотвращение обострений ХОБЛ и которые вскоре войдут в клиническую практику или находятся в стадии разработки, дает надежду на скорое повышение эффективности лечения этого заболевания.

Литература / References

1. 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. Accessed May 15, 2014.
2. Brusasco V. Reducing cholinergic constriction: the major reversible mechanism in COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2006; 15 (99): 32–36.

3. Cooper C.B. Airflow obstruction and exercise. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 325–334.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Confronting COPD in America, 2000. Schulman, Ronca and Bucuvalas, Inc. (SRBI); 2000. Funded by Glaxo SmithKline plc.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2002; 121 (5): 1449–1455.
15. 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.
16. Wouters E.F. Economic analysis of the confronting COPD survey: an overview of results. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. C): S3–S14.
17. 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.
18. 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.
19. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000; 117 (5, Suppl. 2): 398S–401S.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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. 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. 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 prior-

- ity, 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., Larraz 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., Escarabill 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., McElney 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. 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.
141. Kew K.M., Mavergames C., Walters J.A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD010177.
142. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (4): 347–365.
143. Barr R.G., Bourbeau J., Camargo C.A., Ram F.S. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax.* 2006; 61 (10): 854–862.
144. Singh S., Loke Y.K., Enright P.L., Furberg C.D. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. Med. J.* 2011; 342: d3215.
145. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–1501.
146. Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD009285.
147. O'Donnell D.E., Hernandez P., Kaplan A. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Can. Respir. J.* 2008; 15 (Suppl. A): 1A–8A.
148. O'Donnell D.E., Flüge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 832–840.
149. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest.* 2003; 124 (5): 1743–1748.
150. O'Donnell D.E., Voduc N., Fitzpatrick M., Webb K.A. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (1): 86–94.
151. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789.
152. Chong J., Karner C., Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD009157.
153. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (12): 1093–1103.
154. Appleton S., Jones T., Poole P. et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3): CD006101.
155. Brown D. et al. A randomized, double blind, parallel, multi-centre comparison of inhalation solution with albuterol inhalation solution following single-dose and chronic administration (85 days) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Boehringer Ingelheim unpublished report USA U91-0865; 1991.
156. Brown D. et al. A randomized, double blind, parallel, multicenter comparison of Atrovent (ipratropium bromide) inhalation solution with metaproterenol inhalation solution following single-dose and chronic administration (85 days) in patient with chronic obstructive pulmonary disease. Boehringer Ingelheim unpublished report USA U91-0866; 1991.
157. Friedman M. A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1996; 100 (Suppl. 1): S30–S39.
158. Rennard S.I., Serby C.W., Ghafouri M. et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD: A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest.* 1996; 110 (1): 62–70.
159. Tashkin D.P., Ashutosh K., Bleecker E.R. et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study. *Am. J. Med.* 1986; 81 (5A): 81–90.
160. Tashkin D.P., Bleecker E., Braun S. et al. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am. J. Med.* 1996; 100 (Suppl. 1): S62–S69.
161. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest.* 1994; 105 (5): 1411–1419.
162. COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest.* 1997; 112 (6): 1514–1521.
163. Colice G.L. Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1996; 100 (Suppl. 1): S11–S18.
164. Campbell S. For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (2): 156–160.
165. Alexander K.M. et al. A randomized, double blind, parallel, multicenter comparison of Combivent (ipratropium bromide and albuterol sulfate) inhalation solution with its components following single-dose and chronic adminis-

- tration (85 days) in patients with chronic pulmonary disease. Boehringer Ingelheim unpublished report: USA U92-0801; 1992.
166. Gross N., Tashkin D., Miller R et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 1998; 65 (5): 354–362.
 167. Levin D.C., Little K.S., Laughlin K.R. et al. Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilator effect of beta-2 agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1996; 100 (Suppl. 1): S40–S48.
 168. van Noord J.A., Bantje T.A., Eland M.E. et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000; 55(4): 289–294.
 169. Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. 1999; 115 (4): 957–965.
 170. Cramer J.A., Bradley-Kennedy C., Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (1): 25–29.
 171. O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 770–777.
 172. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994; 272 (19): 1497–1505.
 173. Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (9): CD009552.
 174. Loke Y.K., Singh S., Furberg C.D. Tiotropium and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (5): 480–481.
 175. Verhamme K.M., van Blijderveen N., Sturkenboom M.C. Tiotropium and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (5): 481–482.
 176. Jenkins C.R. Tiotropium and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (5): 482–483.
 177. Sethi S., Mahler D.A., Marcus P. et al. Inflammation in COPD: implications for management. *Am. J. Med.* 2012; 125 (12): 1162–1170.
 178. Izquierdo Alonso J.L., Rodríguez Glez-Moro J.M. The excessive use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (6): 207–212.
 179. de Miguel-Díez J., Carrasco-Garrido P., Rejas-Gutierrez J. et al. Inappropriate overuse of inhaled corticosteroids for COPD patients: impact on health costs and health status. *Lung*. 2011; 189 (3): 199–206.
 180. Barnes P.J. Inhaled corticosteroids in COPD: a controversy. *Respiration*. 2010; 80 (2): 89–95.
 181. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 92–100.
 182. Zervas E., Samitas K., Gaga M. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Curr. Drug Targets*. 2013; 14 (2): 192–224.
 183. Barnes P.J. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. *Ann. Rev. Physiol.* 2009; 71: 451–464.
 184. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (1): 29–43.
 185. Mercado N., Thimmulappa R., Thomas C.M.R. et al. Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 406 (2): 292–298.
 186. Jen R., Rennard S.I., Sin D.D. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 587–595.
 187. Anzueto A., Ferguson G.T., Feldman G. et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD*. 2009; 6 (5): 320–329.
 188. Boscia J.A., Pudi K.K., Zvarich M.T. et al. Effect of once-daily fluticasone furoate/vilanterol on 24-hour pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, three-way, incomplete block, crossover study. *Clin. Ther.* 2012; 34 (8): 1655–1666.
 189. Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303.
 190. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 912–919.
 191. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 210–223.
 192. Ferguson G.T., Anzueto A., Fei R. et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mg) or salmeterol (50 mg) on COPD exacerbations. *Respir. Med.* 2008; 102 (8): 1099–1108.
 193. Hanania N.A., Darken P., Horstman D. et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mg) / salmeterol (50 mg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest*. 2003; 124(3): 834–843.
 194. Kerwin E.M., Scott-Wilson C., Sanford L. et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mg; 100/25 mg) on lung function in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 560–569.
 195. Lapperre T.S., Snoeck-Stroband J.B., Gosman M.M.E. et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151 (8): 517–527.
 196. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1084–1091.
 197. Martinez F.J., Boscia J., Feldman G. et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 550–559.
 198. Sharafkhaneh A., Southard J.G., Goldman M. et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 257–268.
 199. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81.

200. Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D., Jindal S.K. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest*. 2010; 137 (2): 318–325.
201. Glaab T., Taube C. Effects of inhaled corticosteroids in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (1): 15–22.
202. Spencer S., Karner C., Cates C.J., Evans D.J. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta-2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 12: CD007033.
203. van Grunsven P.M., van Schayck C.P., Derenne J.P. et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 1999; 54 (1): 7–14.
204. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 7: CD002991.
205. Jones P.W., Singh D., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (4): 830–836.
206. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C. et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (5): 317–326.
207. Cazzola M., Di Marco F., Santus P. et al. The pharmacodynamics effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004; 17 (1): 35–39.
208. Gross N.J., Nelson H.S., Lapidus R.J. et al. Efficacy and safety of formoterol fumarate delivered by nebulization to COPD patients. *Respir. Med.* 2008; 102 (2): 189–197.
209. Tashkin D.P., Cooper C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004; 125 (1): 249–259.
210. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Canadian Thoracic Society / Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasonesalmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (8): 545–555.
211. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following treatment for 6 months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2006; 61 (1): 91.
212. Barnes P.J., Pocock S.J., Magnussen H. et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (3): 165–171.
213. Beier J., Chanez P., Martinot J.B. et al. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta-2-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (6): 740–749.
214. Jones P.W., Mahler D.A., Gale R. et al. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (6): 892–899.
215. Cazzola M., Santus P., Di Marco F. et al. Bronchodilator effect of an inhaled combination therapy with salmeterol 1 fluticasone and formoterol 1 budesonide in patients with COPD. *Respir. Med.* 2003; 97 (5): 453–457.
216. Jones P.W., Willits L.R., Burge P.S., Calverley P.M. Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 68–73.
217. Vestbo J., Soriano J.B., Anderson J.A. et al. Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. *Respir. Med.* 2004; 98 (11): 1045–1050.
218. Calverley P.M. Reducing the frequency and severity of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (2): 121–124.
219. Rodrigo G.J., Plaza V., Castro-Rodríguez J.A. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (3): 40–47.
220. Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD006829.
221. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209.
222. He Z.Y., Ou L.M., Zhang J.Q. et al. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010; 80 (6): 445–452.
223. Seemungal T.A., Wilkinson T.M., Hurst J.R. et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (11): 1139–1147.
224. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Hebert P. et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (26): 2618–2625.
225. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 354 (9177): 456–460.
226. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1941–1947.
227. Thompson W.H., Nielson C.P., Carvalho P. et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (2): 407–412.
228. Aggarwal P., Wig N., Bhoi S. Efficacy of two corticosteroid regimens in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011; 15 (5): 687–692.
229. Ståhlberg B., Selroos O., Vogelmeier C. et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir. Res.* 2009; 10: 11.
230. Rice K.L., Rubins J.B., Lebahn F. et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 174–178.
231. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pul-

- monary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 685–694.
232. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 695–703.
 233. Lee S.D., Hui D.S., Mahayiddin A.A. et al. Roflumilast in Asian patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Respirology*. 2011; 16 (8): 1249–1257.
 234. Rabe K.F., Magnussen H., Dent G. Theophylline and selective PDE inhibitors as bronchodilators and smooth muscle relaxants. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (4): 637–642.
 235. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. 2002; 121 (4): 1058–1069.
 236. Zhou Y., Wang X., Zeng X. et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006; 11 (5): 603–610.
 237. Sheffner A.L., Medler E.M., Jacobs L.W., Sarett H.P. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 721–729.
 238. Boman G., Bäcker U., Larsson S. et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64 (6): 405–415.
 239. Grassi C., Morandini G.C. A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1976; 9 (5–6): 393–396.
 240. Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L. et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir. Med.* 1994; 88 (7): 531–535.
 241. Pela R., Calcagni A.M., Subiaco S. et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration*. 1999; 66 (6): 495–500.
 242. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194.
 243. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax*. 1985; 40 (11): 832–835.
 244. Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365 (9470): 1552–1560.
 245. Dueholm M., Nielsen C., Thorshauge H. et al. N-acetylcysteine by metered dose inhaler in the treatment of chronic bronchitis: a multi-centre study. *Respir. Med.* 1992; 86 (2): 89–92.
 246. Parr G.D., Huitson A. Oral Fabrol (oral N-acetylcysteine) in chronic bronchitis. *Br. J. Dis. Chest*. 1987; 81 (4): 341–348.
 247. Rasmussen J.B., Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1988; 1 (4): 351–355.
 248. Schermer T., Chavannes N., Dekhuijzen R. et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2009; 103 (4): 542–551.
 249. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30 (4): 143–152.
 250. Braga P.C., Allegra L., Rampoldi C. et al. Longlasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis. *Respiration*. 1990; 57 (6): 353–358.
 251. Allegra L., Cordaro C.I., Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration*. 1996; 63 (3): 174–180.
 252. Grillage M., Barnard-Jones K. Long-term oral carbocysteine therapy in patients with chronic bronchitis. A double blind trial with placebo control. *Br. J. Clin. Pract.* 1985; 39 (10): 395–398.
 253. Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2008; 371 (9629): 2013–2018.
 254. Bartziokas K., Papaioannou A.I., Minas M. et al. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: a prospective study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (5): 625–631.
 255. Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A. et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62 (9): 1373–1378.
 256. Huang C.C., Chan W.L., Chen Y.C. et al. Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Clin. Ther.* 2011; 33 (10): 1365–1370.
 257. Mancini G.B., Etminan M., Zhang B. et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (12): 2554–2560.
 258. Wang M.T., Lo Y.W., Tsai C.L. et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization. *Am. J. Med.* 2013; 126 (7): 598–606.
 259. Criner G.J., Connett J.E., Aaron S.D. et al. COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (23): 2201–2210.
 260. Casarosa P., Kollak I., Kiechle T. et al. Functional and biochemical rationales for the 24-hour-long duration of action of olodaterol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337 (3): 600–609.
 261. van Noord J.A., Smeets J.J., Drenth B.M. et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel β -2-agonist olodaterol in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (6): 666–672.
 262. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494.

263. Cazzola M., Calzetta L., Matera M.G. β -2-adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (1): 4–17.
264. Cazzola M., Matera M.G. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 757–769.
265. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (4): 257–267.
266. Cazzola M., Rogliani P., Matera M.G. Acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2013; 14 (6): 775–781.
267. Cazzola M., Rogliani P., Segreti A., Matera M.G. An update on bronchodilators in phase I and II clinical trials. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 2012; 21 (10): 1489–1501.
268. Dahl R., Chapman K.R., Rudolf M. et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1558–1567.
269. Mak G., Hanania N.A. New bronchodilators. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12 (3): 238–245.
270. Matera M.G., Calzetta L., Segreti A., Cazzola M. Emerging drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Opin. Emerg. Drugs.* 2012; 17 (1): 61–82.
271. Matera M.G., Page C.P., Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011; 32 (8): 495–506.
272. Van de Maele B., Fabbri L.M., Martin C. et al. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD.* 2010; 7 (6): 418–427.
273. van Noord J.A., Buhl R., Laforce C. et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010; 65 (12): 1086–1091.
274. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60.
275. Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S. et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1538–1546.
276. Feldman G., Walker R.R., Brooks J. et al. 28-day safety and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (6): 465–471.
277. Kelleher D.L., Mehta R.S., Jean-Francois B.M. et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of umeclidinium and vilanterol alone and in combination: a randomized crossover trial. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e50716.
278. Mehta R., Kelleher D., Preece A. et al. Effect of verapamil on systemic exposure and safety of umeclidinium and vilanterol: a randomized and open-label study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 159–167.
279. Lötvall J., Bakke P.S., Bjermer L. et al. Efficacy and safety of 4 weeks' treatment with combined fluticasone furoate/vilanterol in a single inhaler given once daily in COPD: a placebo-controlled randomised trial. *Br. Med. J. Open.* 2012; 2 (1): e000370.
280. Traynor K. Fluticasone-vilanterol combination approved for COPD. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2013; 70 (12): 1008.
281. Vestbo J., Anderson J., Brook R.D. et al. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1017–1022.
282. Barnes P.J. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Princ. Pract.* 2010; 19 (5): 330–338.
283. Barnes P.J. Development of new drugs for COPD. *Curr. Med. Chem.* 2013; 20 (12): 1531–1540.
284. Cazzola M., Ciapriani C., Page C.P., Matera M.G. Targeting systemic inflammation: novel therapies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Opin. Ther. Targets.* 2007; 11 (10): 1273–1286.
285. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Emerging antiinflammatory strategies for COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 724–741.

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

**СПИОЛТО®
РЕСПИМАТ®**

Новая комбинация для старта
длительной терапии ХОБЛ
на основе Спиривы*

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



*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:** олодате́рол + тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций дозированный. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит: олодате́рол — 0,0025 мг (олодате́рола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропий 0,0025 мг (тиотропия бромид моногидрат 0,003124 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** бронхолитическое средство комбинированное (β₂-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 олодате́ролу, 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 олодате́рола из ингалятора Респимат один раз в день. **Срок годности:** 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

Полиморфизмы некоторых генов у больных бронхиальной астмой жителей Красноярска

И.И. Черкашина¹, А.В. Разводовская², С.Ю. Никулина¹, В.А. Шестовицкий¹, М.И. Воевода³, В.Н. Максимов³, А.Б. Аверьянов¹, А.А. Чернова¹

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

2 – КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 6»: 660019, Красноярск, ул. Волжская, 19;

3 – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»: 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175 / 1

Резюме

Цель. Оценка вклада однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *rs1800470* гена трансформирующего фактора роста- β_1 (*TGF- β_1*), *rs231775* гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина-4 (*CTLA4*) и *rs1828591* белкового гена регуляции тканей (*HHIP*) в формирование предрасположенности к развитию бронхиальной астмы (БА) среди жителей Красноярска. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие больные БА ($n = 100$), а также популяционная выборка относительно здоровых жителей Новосибирска ($n = 338$) без бронхолегочной патологии, обследованных в рамках международных проектов MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) в качестве контроля. **Результаты.** Выявлены существенные отличия в распределении частот генотипов и аллелей по гену *TGF- β_1* у больных неаллергической БА (НБА) в сравнении с контролем. У носителей аллеля А в гомозиготном (АА) и гетерозиготном (АГ) вариантах полиморфизма *rs1800470* гена *TGF- β_1* повышен риск развития НБА. При изучении полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* выявлено повышение частоты генотипа GG в группе больных аллергической БА (АБА), в т. ч. у женщин, по сравнению с группой контроля. Наличие генотипа GG *rs231775* гена *CTLA4* обуславливает повышенный риск развития АБА (отношение шансов – 2,036; 95%-ный доверительный интервал – 1,16–3,58; $p_{1-3} = 0,012$). Не выявлено значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей *rs1828591* гена *HHIP* у больных БА в сравнении с контролем. **Заключение.** Выявлена ассоциация с БА ОНП *rs1800470* гена *TGF- β_1* и ОНП *rs231775* гена *CTLA4*, ассоциация с БА ОНП *rs1828591* гена *HHIP* не подтверждена.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллели, генотипы, однонуклеотидные полиморфизмы *rs1800470* гена трансформирующего фактора роста- β_1 , *rs231775* гена *CTLA4*, *rs1828591* гена *HHIP*.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-293-302

Genetic polymorphisms in asthmatic patients living at Krasnoyarsk

I.I. Cherkashina¹, A.V. Razvodovskaya², S.Yu. Nikulina¹, V.A. Shestovitskiy¹, M.I. Voevoda³, V.N. Maksimov³, A.B. Aver'yanov¹, A.A. Chernova¹

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

2 – Krasnoyarsk City Outpatient Clinic No.6: 19, Volzhskaya str., Krasnoyarsk, 660019, Russia;

3 – Federal Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Northern Department of Russian Academy of Medical Science: 175/1, Borisa Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia

Summary

The aim of the study was to evaluate a role of transforming growth factor- β_1 (*TGF- β_1*) gene *rs1800470* single nucleotide polymorphisms (SNPs), cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (*CTLA4*) gene *rs231775* SNPs and hedgehog-interacting protein (*HHIP*) gene *rs1828591* SNP for predisposition to bronchial asthma (BA) in Krasnoyarsk residents. **Methods.** The study involved 100 asthma patients and 338 control subjects. The control group included a representative population sample of Siberian urban residents without respiratory diseases who had participated in the WHO MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) and the HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) projects. **Results.** There was a significant difference in genotype and allele frequency distribution of the *TGF- β_1* gene in patients with non-allergic BA vs controls. Therefore, A allele carriers with heterozygous genotype AG and homozygous genotype AA of *rs1800470* polymorphism of the *TGF- β_1* gene were at high risk of non-allergic BA. We also found an increase in the GG genotype frequency in BA group compared to the control group. The GG genotype of *CTLA4* gene *rs231775* polymorphism was associated with high risk of allergic BA (OR = 2.036; 95% CI = 1.16–3.58; $p = 0.012$). Genotype and allele frequency distribution of *HHIP* gene *rs1828591* polymorphism did not differ significantly between BA patients and the control group. **Conclusion.** An association was revealed between BA, *TGF- β_1* gene *rs1800470* SNPs and *CTLA4* gene *rs231775* SNPs. An association between BA and *HHIP* gene *rs1828591* SNPs was not found.

Key words: bronchial asthma, alleles, genotypes, transforming growth factor β_1 gene *rs1800470* single nucleotide polymorphism, *rs231775* gene *CTLA4*, *rs1828591* gene *HHIP*.

В последние годы активно обсуждается проблема генетической предрасположенности к развитию бронхиальной астмы (БА). Для практического здравоохранения исследование генетической предрасположенности обуславливает возможность как ранней диагностики, так и оценки риска развития заболева-

ния еще до появления симптомов болезни, при этом существенно улучшится профилактическая работа. Полиморфизмы генов, контролирующих иммунное распознавание и иммунорегуляцию, кодирующих медиаторы воспаления, различные белки и процессы, связанные с ремоделированием дыхательных пу-

тей и бронхиальной гиперреактивностью, рассматриваются в качестве внутренних факторов риска развития БА. В настоящее время известно достаточно большое число генов, ассоциированных с БА [1]. Тем не менее до полного понимания генетических основ БА достаточно далеко. Многие гены имеют статус генов-кандидатов, их значимость в развитии БА еще требует уточнения, в т. ч. в различных этнических группах.

В настоящее время внимание исследователей обращено на ассоциацию БА с однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) генов *rs1804470* трансформирующего фактора роста β_1 (*TGF- β_1*), *rs231775* цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина (*Ig*)-4 (*CTLA4*), *rs1828591* белкового гена регуляции тканей (*HHIP*). Данные литературы об ассоциации *rs1804470* гена *TGF- β_1* и *rs231775* гена *CTLA4* с риском заболевания БА немногочисленны и противоречивы [2–5]. В то же время данные об ассоциации БА с геном *HHIP* отсутствуют. Поэтому представляется актуальным изучение влияния полиморфизмов генов *TGF- β_1* , *CTLA4*, *HHIP* на развитие БА.

Ген *TGF- β_1* расположен на 19-й хромосоме и отвечает за синтез белка трансформирующего фактора роста- β_1 (*TGF- β_1*), который представляет собой многофункциональный пептид, контролирующий пролиферацию, дифференцировку и другие функции во многих типах клеток. Кроме того, *TGF- β_1* может ингибировать секрецию и активность многих цитокинов, включая интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α и различные интерлейкины. *TGF- β_1* усиливает пролиферацию, синтез коллагена и фибробластов [6, 7]. В ряде работ показано повышение содержания и активности цитокина *TGF- β_1* у больных БА, особенно после контакта с аллергеном, что ведет к увеличению количества воспалительных клеток в бронхах. Имеются сообщения о влиянии *TGF- β_1* на рост и дифференцировку клеток дыхательных путей при воспалительном процессе БА, т. е. *TGF- β_1* участвует в патогенезе БА [4]. Считается, что цитокин *TGF- β_1* связан с эпителиальными клетками, дегрануляцией эозинофилов, эозинофильным катионным белком, тучными клетками и протеазами. Это ведет к нарушению эпителия бронхиального дерева. *TGF- β_1* действует также на фибробласты, эндотелиальные клетки и гладкую мускулатуру дыхательных путей и способствует формированию ремоделирования дыхательных путей при БА. Существует мнение, что *TGF- β_1* выступает в качестве противовоспалительного цитокина, т. е. подавляет аллергическое воспаление. *TGF- β_1* косвенно ингибирует активацию Т-клеток, предотвращает развитие аллергического воспаления через способность ингибировать синтез *IgE* и за счет ингибирования пролиферации клеток [8]. В ряде работ показано повышение цитокина *TGF- β_1* при аллергической БА (АБА), а также приведены доказательства повышения содержания цитокина *TGF- β_1* при неаллергической БА (НБА) [3, 4]. ОНП *rs1804470* располагается на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.2). Замена Т на С в положении 918

нуклеотидной последовательности приводит к замене L [Leu] на P [Pro] в положении 10 аминокислотной последовательности CCG $\rightarrow$ CTG, P [Pro] на L [Leu]. Частота генотипов гена *TGF- β_1* в европеоидной популяции: AA – 15,0 %, AG – 45,0 %, GG – 40,0 % (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

Найдена ассоциация *rs1804470* гена *TGF- β_1* с atopической БА [3, 9]. Имеется мнение, что ген *TGF- β_1* относится к генам, регулирующим врожденный иммунный ответ и иммунорегуляцию при БА.

Ген цитотоксического Т-лимфоцит-связанного *Ig*-4 (*CTLA4*) кодирует *Ig CD152*, который блокирует активацию Т-клеток, связываясь с рецепторами его антагониста (CD28) и таким образом регулирует баланс Th1- и Th2-типов иммунного ответа. При нарушении данного баланса иммунной регуляции формируются аутоиммунные или atopические заболевания [10]. ОНП *rs231775* гена *CTLA4* располагается на длинном плече 2-й хромосомы (2q33.2). Замена G на A в положении 204 нуклеотидной последовательности приводит к замене A [Ala] на T [Thr] в положении 17 аминокислотной последовательности ACC $\rightarrow$ GCC, T [Thr] на A [Ala]. Частота генотипов гена *CTLA4* в европеоидной популяции: AA – 33,3 %, AG – 58,3 %, GG – 8,3 % (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

В исследовании среди корейского населения показано влияние полиморфизма +49A/G гена *CTLA4* на выработку *IgE* и на предрасположенность к развитию БА [11].

По результатам метаанализа работ, выполненных при участии китайского населения, также подтверждено значение полиморфизма +49A/G гена *CTLA4* для риска развития БА [5].

В литературе имеются сообщения о связи полиморфизмов в промоторе гена *CTLA4* (–318C/T) Т-аллеля с развитием тяжелой БА и 1-м экзоне (+49A/G) с гиперреактивностью бронхов дыхательных путей [8].

По мнению некоторых зарубежных авторов, белковый ген регуляции тканей (*HHIP*) связан с регуляцией легочной функции [12]. ОНП *rs1828591* гена *HHIP* располагается на длинном плече 4-й хромосомы (4q31.21). Частота генотипов гена *HHIP* в европеоидной популяции: AA – 38,4 %, AG – 44,6 %, GG – 17,0 % (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

HHIP представляет собой белковую молекулу, которая играет важную роль во многих процессах эмбрионального развития организма и в регуляции тканевого гомеостаза [13]. *HHIP* является сигнальным белком, необходимым в процессе роста легких. *HHIP* влияет на развитие легких через фактор роста фибробластов [14]. Определена связь *rs1828591 HHIP* с предрасположенностью к формированию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [15].

Целью работы является оценка вклада ОНП *rs1804470* гена *TGF- β_1* , *rs231775* гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного *Ig4* (*CTLA4*) и *rs1051730* гена никотинового рецептора-3 (*CHRNA3*) в формирование предрасположенности к развитию БА среди жителей Красноярска.

Материалы и методы

Проведено обследование больных БА ($n = 100$), составивших основную группу. Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА; европеоидное происхождение; проживание в Красноярске; способность больных выполнять необходимые процедуры; наличие информированного согласия на исследование.

Критерии исключения: неуточненный диагноз БА; наличие других хронических и острых заболеваний легких (ХОБЛ, рак легких, туберкулез, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии и т. п.), а также тяжелой сопутствующей и сочетанной патологии (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность и т. п.); неспособность больного правильно выполнять дыхательный маневр при определении функции внешнего дыхания.

Всеми больными подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования от 22.12.11 № 36 / 2011 был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Больные БА обследованы в период 2011–2012 гг. на базе КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 6».

Верификация диагноза БА, степень тяжести заболевания, фенотип БА, оценка уровня контроля устанавливались в соответствии с федеральными стандартами и международными согласительными документами (GINA, 2011) [16]. Диагноз БА у всех пациентов был установлен ранее, чем свидетельствовали данные представленной медицинской документации. Больные БА при включении в исследование находились в стабильном состоянии, вне обострения заболевания. Все пациенты с БА были подразделены на 2 подгруппы: 1-ю составили лица с АБА ($n = 68$: 17 ($25,0 \pm 5,3$ %) мужчин и 51 ($75,0 \pm 5,3$ %) женщины; медиана возраста – 47 (30,25; 56,00) лет); 2-ю – с НБА ($n = 32$: 8 ($25,0 \pm 7,7$ %) мужчин и 24 ($75,0 \pm 7,7$ %) женщины; медиана возраста – 55 (48,0; 60,0) лет). Длительность заболевания у больных БА составила: АБА – 7 (4,0; 14,5) лет, с НБА – 8 (4; 12,5) лет. В зависимости от тяжести течения БА пациенты были распределены следующим образом: легкая БА диагностирована у 43 ($43,0 \pm 5,0$ %), среднетяжелая БА – у 48 ($48,0 \pm 5,0$ %) и тяжелая БА – у 9 ($9,0 \pm 2,9$ %). При распределении по уровню контроля показано, что среди больных АБА и НБА у 22 ($22,0 \pm 4,1$ %) наблюдалось контролируемое течение БА, у 65 ($65,0 \pm 4,8$ %) – частично контролируемое течение, у 13 ($13 \pm 3,4$ %) контроль над заболеванием отсутствовал.

Статистически значимых различий между лицами с АБА и НБА в зависимости от степени тяжести болезни и уровня контроля не получено. У больных БА отмечены следующие сопутствующие заболевания: внелегочные аллергические заболевания – у 25 (25,7 %), ишемическая болезнь сердца – у 6 (6,2 %), гипертоническая болезнь – у 21 (21,6 %), заболева-

ния желудочно-кишечного тракта – у 3 ($2,8 \pm 1,6$ %), заболевания суставов – у 2 (3,1 %).

При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных БА в качестве контроля использована популяционная выборка относительно здоровых лиц ($n = 338$; медиана возраста – 51 (30,01; 60,0) год) – жителей Новосибирска без бронхолегочной патологии, обследованных в рамках международных проектов MONICA (*Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*) и HAPIEE (*Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe*). Данные генотипирования предоставлены ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (Новосибирск) в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.08. Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем больным БА было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, оценка атопического статуса, оценка функции внешнего дыхания и молекулярно-генетические исследования. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (Новосибирск). ДНК из образцов крови выделены стандартным фенолхлороформным методом [17]. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов (*Applied Biosystems*, США) в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе AB 7900HT.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета программ для статистической обработки данных *Excel 2010*, *Statistica for Windows 7.0* и *SPSS* версии 19.0.

Для определения характера распределения количественных показателей применялся критерий Шапиро–Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлялась в виде медианы и квартилей. Для определения значимости различий при множественных сравнениях использовался критерий Краскела–Уоллиса для парных сравнений – критерий Манна–Уитни. При нормальном распределении показателей описательная статистика представлена в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения. Статистическая значимость различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия). Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Расчет ошибок для 0 % производился по методике А.М.Меркова [18]. При сравнении качественных показателей с целью оценки статистической значимости различий между группами использован метод χ^2 с поправкой на непрерывность. При ожидаемых значениях признака ≤ 5 в таблицах «2 × 2» использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. Сила корреляционной

связи между изученными признаками определялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для определения вклада молекулярно-генетических факторов в формирование БА рассчитано отношение шансов (ОШ – *odd ratio*) по стандартной формуле:

$$\text{ОШ} = (a \times d) / (b \times c),$$

где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной группе, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение

С целью изучения роли полиморфизма *rs1800470* гена *TGF-β₁* в предрасположенности к развитию БА генотипированы больные БА ($n = 93$) и контрольной группы ($n = 282$). Частоты генотипов и аллелей, изу-

ченных геномных локусов в контрольной популяционной группе, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям. По распределению генотипов *rs1800470* гена *TGF-β₁* между всей выборкой основной группы и группой контроля статистически значимых различий не получено (табл. 1).

Носителей гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю среди больных АБА ($33,9 \pm 6,0\%$) было меньше в сравнении с группой контроля ($39,4 \pm 2,9\%$). Однако различия между группами не являлись статистически значимыми. Частоты гетерозиготного генотипа АГ были примерно одинаковы у больных АБА ($45,2 \pm 6,3\%$) и в группе контроля ($46,5 \pm 3,0\%$), а частота гомозиготного генотипа ГГ по редкому аллелю у этих больных ($21,0 \pm 5,2\%$) превышала группу контроля ($14,2 \pm 2,1\%$). Однако различия между группами также не достигали уровня статистической значимости (табл. 2).

В результате проведенного исследования *rs1800470* гена *TGF-β₁* выявлены существенные отли-

Таблица 1
Распределение частоты генотипов *rs1800470* гена *TGF-β₁* среди больных БА и лиц контрольной группы; n (% $\pm m$)

Table 1
Frequency distribution of *TGF-β₁* gene *rs1800470* genotypes in patients with asthma and controls; n (% $\pm m$)

Полиморфизм гена <i>TGF-β₁</i>	БА, $n = 93$	Контрольная группа, $n = 282$	p	ОШ	95%-ный ДИ
Генотип АА	38 (40,9 $\pm$ 5,1)	111 (39,4 $\pm$ 2,9)	> 0,05	1,064	0,660–1,716
Генотип АГ + ГГ	55 (59,1 $\pm$ 5,1)	171 (60,6 $\pm$ 2,9)			
Итого	93 (100,0)	282 (100,0)			
Генотип АА + АГ	80 (86,0 $\pm$ 3,6)	242 (85,8 $\pm$ 2,1)	1,017	0,518–1,997	
Генотип ГГ	13 (14,0 $\pm$ 3,6)	40 (14,2 $\pm$ 2,1)			
Итого	93 (100,0)	282 (100,0)			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for genotype distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Таблица 2
Распределение частот генотипов и аллелей *rs1800470* гена *TGF-β₁* среди больных БА и в контрольной группе; n (% $\pm m$)

Table 2
Frequency distribution of *TGF-β₁* gene *rs1800470* genotypes and alleles in patients with asthma and controls; n (% $\pm m$)

Полиморфизм гена <i>TGF-β₁</i>	АБА, $n = 62$	НБА, $n = 31$	Контрольная группа, $n = 282$	p
	1	2	3	
АА	21 (33,9 $\pm$ 6,0)	17 (54,8 $\pm$ 8,9)	111 (39,4 $\pm$ 2,9)	$p_{1-2} = 0,013$
АГ	28 (45,2 $\pm$ 6,3)	14 (45,2 $\pm$ 8,9)	131 (46,5 $\pm$ 3,0)	$p_{1-3} = 0,380$
ГГ	13 (21,0 $\pm$ 5,2)	0	40 (14,2 $\pm$ 2,1)	$p_{2-3} = 0,049$
Генотип АА	21 (33,9 $\pm$ 6,0)	17 (54,8 $\pm$ 8,9)	111 (39,4 $\pm$ 2,9)	$p_{1-2} = 0,052$
Генотипы АГ + ГГ	41 (66,1 $\pm$ 6,0)	14 (45,2 $\pm$ 8,9)	171 (60,6 $\pm$ 2,9)	$p_{1-3} = 0,421$
ОШ (95%-ный ДИ)		ОШ ₁₋₂ 2,369 (0,98–5,71) ОШ ₁₋₃ 1,267 (0,71–2,25) ОШ ₂₋₃ 1,871 (0,887–3,947)		$p_{2-3} = 0,096$
Генотипы АА + АГ	49 (79,0 $\pm$ 5,2)	31 (100,0 $\pm$ 0,0)	242 (85,8 $\pm$ 2,1)	$p_{1-2} = 0,006$
Генотип ГГ	13 (21,0 $\pm$ 5,2)	0	40 (14,2 $\pm$ 2,1)	$p_{1-3} = 0,180$
ОШ (95%-ный ДИ)		ОШ ₁₋₂ 1,631 (1,37–1,94) ОШ ₁₋₃ 1,605 (0,79–3,22) ОШ ₂₋₃ 1,128 (1,08–1,17)		$p_{2-3} = 0,025$

Примечание: p – критерий значимости при сравнении частоты встречаемости генотипов среди АБА и НБА с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for genotype distribution in patients with allergic and non-allergic asthma compared to controls (χ^2 criterion).

чия в распределении частот генотипов и аллелей по гену *TGF-β* у больных НБА в сравнении с контролем (см. табл. 2). Среди больных НБА ($54,8 \pm 8,9 \%$) генотип АА ОНП *rs1800470* гена *TGF-β* встречался чаще, чем среди лиц группы контроля ($39,4 \pm 2,9 \%$). Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,049$). Наряду с этим в группе больных НБА наблюдалось отсутствие редких гомозигот GG ($0,0 \pm 0,0 \%$) по сравнению с группой контроля ($14,4 \pm 2,1 \%$); (ОШ — 1,128; 95%-ный ДИ — 1,081–1,176; $p < 0,05$). Различия между группами были также статистически значимыми (см. табл. 2).

Развитие НБА статистически значимо ассоциировано с гомозиготным генотипом (АА) и гетерозиготным генотипом (АG) по сравнению как с группой контроля ($p = 0,025$), так и с группой АБА ($p = 0,006$) (см. табл. 2). При наличии данных генотипов риск развития НБА возрастает по сравнению с группой контроля (ОШ = 1,631; 95%-ный ДИ — 1,37–1,94) и с группой больных АБА (ОШ — 1,128; 95%-ный ДИ — 1,08–3,17).

Частота носителей аллеля А гена *TGF-β* среди больных НБА ($77,4 \pm 5,3 \%$) была выше, чем в группе контроля ($62,6 \pm 2,0 \%$; $p < 0,05$), а частота носителей аллеля G была ниже среди больных НБА ($22,6 \pm 5,3 \%$) в сравнении с группой контроля ($37,4 \pm 2,0 \%$) (ОШ — 2,049; 95%-ный ДИ — 1,103–3,807) (табл. 3). Следовательно, носительство аллеля А в гомозиготном (АА) и гетерозиготном (АG) вариантах можно считать предиктором развития НБА. Аллель G гена *TGF-β* выполняет протективную функцию в отношении риска развития НБА.

При изучении распределения генотипов полиморфизма *rs1800470* гена *TGF-β* среди мужчин и женщин, больных АБА и НБА, и лицами контрольной группы статистически значимых различий не выяв-

лено. При сравнительном анализе распределения частот генотипов гена *TGF-β* у больных АБА и НБА в зависимости от степени тяжести и уровня контроля статистически достоверных различий ($p > 0,05$) также не установлено.

Проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов гена *TGF-β* (АА, АG, GG) с клиническими проявлениями и лабораторными показателями у больных БА. В корреляционный анализ были включены показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), отношения ОФВ₁ / форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и IgE. Обнаружить коррелятивную связь между полиморфными аллельными вариантами гена *TGF-β*, клиническими проявлениями и лабораторными показателями не удалось.

Таким образом, на основании полученных данных можно считать, что развитие НБА ассоциировано с носительством аллеля А *rs1800470* гена *TGF-β* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах. Гомозиготный генотип GG и аллель G *rs1800470* гена *TGF-β* выполняют протективную функцию в отношении формирования НБА.

С целью изучения влияния полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* на развитие БА генотипированы больные БА ($n = 97$) и лица контрольной группы ($n = 338$). Частоты генотипов и аллелей, изученных геномных локусов в контрольной популяционной группе, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям. Среди больных БА носителей гомозиготных генотипов АА ($23,7 \pm 4,3 \%$) и GG ($32,0 \pm 4,7 \%$) было больше в сравнении с контрольной группой ($27,5 \pm 2,4$ и $21,9 \pm 2,2 \%$ соответственно) (табл. 4).

Носителей гетерозиготного генотипа АG среди больных БА ($44,3 \pm 5,0 \%$), наоборот, было мень-

Таблица 3
Распределение частот аллелей *rs1800470* гена *TGF-β* среди больных НБА и лиц контрольной группы; n (% $\pm m$)

Table 3
Frequency distribution of *TGF-β* gene *rs1800470* alleles in patients with asthma and controls; n (% $\pm m$)

Полиморфизм гена <i>TGF-β</i>	НБА, $n = 31$	Контрольная группа, $n = 282$	p	ОШ	95%-ный ДИ
Аллель А	48 ($77,4 \pm 5,3$)	353 ($62,6 \pm 2,0$)	$< 0,05$	0,488	0,262–0,906
Аллель G	14 ($22,6 \pm 5,3$)	211 ($37,4 \pm 2,0$)			
Итого	62 (100)	564 (100)			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения аллелей с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for allele distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Таблица 4
Распределение частот генотипов *rs231775* гена *CTLA4* среди больных БА и лиц контрольной группы; n (% $\pm m$)

Table 4
Frequency distribution of *CTLA4* gene *rs231775* genotypes in patients with asthma and controls

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	БА, $n = 97$	Контрольная группа, $n = 338$	p
АА	23 ($23,7 \pm 4,3$)	93 ($27,5 \pm 2,4$)	$> 0,05$
АG	43 ($44,3 \pm 5,0$)	171 ($50,6 \pm 2,7$)	
GG	31 ($32,0 \pm 4,7$)	74 ($21,9 \pm 2,2$)	
Итого	97 (100)	338 (100)	

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for genotype distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

ше в сравнении с группой контроля ($50,6 \pm 2,7 \%$). Статистически значимых различий по распределению генотипов гена *CTLA4* среди больных БА и лицами контрольной группы не получено ($p > 0,05$) (см. табл. 4).

Результаты анализа частот генотипов и аллелей полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4* среди больных АБА, НБА и в контрольной группе представлены в табл. 5.

Носителей гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю ($18,2 \pm 4,7 \%$) и гетерозиготного генотипа АГ ($45,5 \pm 6,1 \%$) среди больных АБА было меньше в сравнении с группой контроля ($27,5 \pm 2,4$ и $50,6 \pm 2,7 \%$ соответственно), что имело статистически значимое различие. Частота гомозиготного генотипа GG ($36,4 \pm 5,9 \%$) у этих больных была выше, чем в группе контроля ($21,9 \pm 2,2 \%$; $p = 0,032$) (табл. 5). Частота носителей аллеля А гена *CTLA4* среди больных АБА ($40,9 \pm 4,3 \%$) была ниже, чем в группе контроля ($52,8 \pm 1,9 \%$; $p < 0,05$), частота носителей аллеля G была статистически значимо

выше среди больных АБА ($59,1 \pm 4,3 \%$) в сравнении с группой контроля ($47,2 \pm 1,9 \%$) (ОШ — 1,615; 95%-ный ДИ — 1,107–2,358; $p < 0,05$) (табл. 6). При сравнении распределения частот генотипов и аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди больных НБА и лицами контрольной группы статистически значимых различий не получено (см. табл. 5, 6).

Следовательно, гомозиготный генотип GG и носительство аллеля G можно рассматривать как фактор риска развития АБА, а носительство аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах — как протективный фактор в отношении развития данного заболевания.

Изучено распределение частот генотипов и аллелей А и G гена *CTLA4* среди мужчин и женщин с АБА и НБА и лиц контрольной группы. Среди женщин с АБА наблюдалось снижение числа носителей как гомозиготного генотипа АА по распространенному аллелю ($20,4 \pm 5,8 \%$), так и гетерозиготного генотипа АГ ($40,8 \pm 7,0 \%$), по сравнению с группой контроля ($26,2 \pm 2,9$ и $48,9 \pm 3,3 \%$ соот-

Таблица 5
Распределение частот генотипов *rs231775* гена *CTLA4* среди больных БА и контрольной группы; n (% $\pm$ m)
Table 5
Frequency distribution of *CTLA4* gene *rs231775* genotypes in patients with asthma and controls; n (% $\pm$ m)

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	АБА, $n = 66$	НБА, $n = 31$	Контрольная группа, $n = 338$	p
	1	2	3	
АА	12 ($18,2 \pm 4,7$)	11 ($35,5 \pm 8,6$)	93 ($27,5 \pm 2,4$)	$p_{1-2} = 0,137$
АГ	30 ($45,5 \pm 6,1$)	13 ($41,9 \pm 8,9$)	171 ($50,6 \pm 2,7$)	$p_{1-3} = 0,032$
GG	24 ($36,4 \pm 5,9$)	7 ($22,6 \pm 7,5$)	74 ($21,9 \pm 2,2$)	$p_{2-3} = 0,585$
Генотип АА	12 ($18,2 \pm 4,7$)	11 ($35,5 \pm 8,6$)	93 ($27,5 \pm 2,4$)	$p_{1-2} = 0,062$
Генотипы АГ + GG	54 ($81,8 \pm 4,7$)	20 ($64,5 \pm 8,6$)	245 ($72,5 \pm 2,1$)	$p_{1-3} = 0,114$ $p_{2-3} = 0,345$
ОШ (95%-ный ДИ)	ОШ ₁₋₂ 2,475 (0,94–6,49) ОШ ₁₋₃ 1,709 (0,87–3,33) ОШ ₂₋₃ 1,449 (0,669–3,140)			
Генотипы АА + АГ	42 ($63,6 \pm 5,9$)	24 ($77,4 \pm 7,5$)	242 ($71,6 \pm 2,1$)	$p_{1-2} = 0,175$
Генотип GG	24 ($36,4 \pm 5,9$)	7 ($22,6 \pm 7,5$)	40 ($11,8 \pm 2,1$)	$p_{1-3} = 0,012$ $p_{2-3} = 0,930$
ОШ (95%-ный ДИ)	ОШ ₁₋₂ 1,960 (0,73–5,20) ОШ ₁₋₃ 2,036 (1,16–3,58) ОШ ₂₋₃ 1,040 (0,43–2,51)			

Примечание: p – критерий значимости при сравнении частоты встречаемости генотипов среди АБА и НБА с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for genotype distribution in patients with allergic and non-allergic asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Таблица 6
Распределение частот аллелей *rs231775* гена *CTLA4* среди больных разными фенотипами БА и лиц контрольной группы; n (% $\pm$ m)
Table 6
Frequency distribution of *CTLA4* gene *rs231775* alleles in patients with different phenotypes of asthma and controls; n (% $\pm$ m)

Полиморфизм гена <i>CTLA4</i>	АБА, $n = 66$	НБА, $n = 31$	Контрольная группа, $n = 338$	p	ОШ	95%-ный ДИ
	1	2	3			
Аллель А	54 ($40,9 \pm 4,3$)	35 ($56,5 \pm 6,3$)	357 ($52,8 \pm 1,9$)	$p_{1-3} < 0,05$	1,615	1,107–2,358
Аллель G	78 ($59,1 \pm 4,3$)	27 ($43,5 \pm 6,3$)	319 ($47,2 \pm 1,9$)	$p_{2-3} > 0,05$		
Итого	132 (100)	62 (100)	676 (100)			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения аллелей с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
Note. p , significance level for allele distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Таблица 7

Распределение частот генотипов и rs231775 гена CTLA4 среди женщин с АБА и контрольной группы; n (% ± m)

Table 7

Frequency distribution of CTLA4 gene rs231775 genotypes in female patients with allergic asthma and controls; n (% ± m)

Полиморфизм гена CTLA4	Женщины с АБА, n = 49	Женщины контрольной группы, n = 233	p	ОШ	95%-ный ДИ
Аллель А	40 (40,8 ± 5,0)	236 (50,6 ± 2,3)	> 0,05	1,488	0,956–2,314
Аллель G	58 (59,2 ± 5,0)	230 (49,4 ± 2,3)			
Итого	98 (100)	–			
Генотип AA + AG	30 (61,2 ± 7,0)	175 (75,1 ± 2,8)		1,912	1,001–3,649
Генотип GG	19 (38,8 ± 7,0)	58 (24,9 ± 2,8)			
Итого	49 (100)	233 (100)			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
 Note. p, significance level for genotype distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

ветственно). Частота гомозиготного генотипа GG у данной категории больных (38,8 ± 7,0 %) превышала таковые значения в контрольной группе (24,9 ± 2,8 %); $p < 0,05$, достигая таким образом уровня статистической значимости (табл. 7).

Среди мужчин с АБА и НБА и женщин с НБА статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей гена CTLA4 в сравнении с группой контроля не выявлено. При сравнении распределения частот генотипов гена CTLA4 между выборками больных БА разной степени тяжести и разного уровня контроля статистически значимых различий также не получено.

Таким образом, при изучении полиморфизма rs231775 гена CTLA4 выявлено повышение частоты генотипа GG в группе больных АБА, в т. ч. у женщин. Учитывая полученные результаты, сделан вывод, что наличие генотипа GG обуславливает повышенный риск развития АБА (ОШ – 2,036; 95%-ный ДИ – 1,16–3,58; $p_{1-3} = 0,012$) (см. табл. 5, 7).

У больных БА проведен корреляционный анализ полиморфных аллельных вариантов гена CTLA4 (генотипы AA, AG, GG) с клиническими проявлениями и лабораторными показателями. В корреляционный анализ были включены показатели ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ и IgE. В группе больных БА установлена положительная взаимосвязь (слабой силы) между повышенным уровнем в сыворотке крови IgE и наличием гомозиготного генотипа GG гена CTLA4 ($r = 0,216$; $p = 0,034$). Также обнаружена прямая коррелятивная связь (средней силы) между отношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ и присутствием гомозиготного генотипа GG гена CTLA4 ($r = 0,349$; $p = 0,000$). Таким образом, носительство гомозиготного генотипа GG гена CTLA4 коррелирует с повышенным уровнем IgE в сыворотке крови и показателем ОФВ₁ / ФЖЕЛ.

С целью изучения роли полиморфизма rs1828591 гена HHIP в развитии БА генотипированы больные БА ($n = 99$) и лица контрольной группы ($n = 290$). Результаты анализа частот генотипов полиморфизма rs1828591 гена HHIP среди больных БА и в контрольной группе представлены в табл. 8. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1828591 гена HHIP в контрольной популяционной группе соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

Таблица 8

Распределение частот генотипов rs1828591 гена HHIP среди больных БА и лиц контрольной группы; n (% ± m)

Table 8

Frequency distribution of HHIP gene rs1828591 genotypes in patients with asthma and controls; n (% ± m)

Полиморфизм гена HHIP	БА, n = 99	Контрольная группа, n = 290	p
AA	25 (25,3 ± 4,4)	55 (19,0 ± 2,3)	> 0,05
AG	49 (49,5 ± 5,0)	172 (59,3 ± 2,9)	
GG	25 (25,3 ± 4,4)	63 (21,7 ± 2,4)	
Итого	99 (100)	290 (100)	

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
 Note. p, significance level for genotype distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Статистически значимых различий у больных БА и лиц контрольной группы по полиморфному аллельному варианту rs1828591 гена HHIP не установлено (см. табл. 8).

Изучено также распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1828591 гена HHIP у больных АБА и НБА и лиц контрольной группы (табл. 9). Среди больных АБА наблюдалось более редкая частота встречаемости носителей гомозиготного генотипа AA (25,4 ± 5,3 %) и носителей гетерозиготного генотипа AG (52,2 ± 6,1 %) гена HHIP по сравнению с группой контроля (19,0 ± 2,3 %). Частота гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю у этих больных (22,4 ± 5,1 %) чуть превышала группу контроля (21,7 ± 2,4 %), при этом статистически значимых различий не выявлено. Частота носителей аллеля А гена HHIP среди больных АБА (51,5 ± 4,3 %) была несколько выше, чем в группе контроля (48,6 ± 2,1 %); $p > 0,05$. Частота носителей аллеля G была немного ниже среди больных АБА (48,5 ± 4,3 %) в сравнении с группой контроля (51,4 ± 2,1 %) (ОШ – 0,891; 95%-ный ДИ – 0,611–1,298).

Для больных как АБА, так и НБА уровень статистической значимости не был достигнут в сравнении с контролем ($p > 0,05$) (см. табл. 9).

Таким образом, при анализе полиморфизма rs1828591 гена HHIP статистически значимых различий в зависимости от генеза БА не выявлено.

Таблица 9

Распределение частот генотипов и аллелей rs1828591 гена HHIP среди больных разными фенотипами БА и лиц контрольной группы; n (% ± m)

Table 9

Frequency distribution of HHIP gene rs1828591 genotypes and alleles in patients with different phenotypes of asthma and controls; n (% ± m)

Полиморфизм гена HHIP	АБА, n = 67	НБА, n = 32	Контрольная группа, n = 290	p
	1	2	3	
АА	17 (25,4 ± 5,3)	8 (25,0 ± 7,7)	5 (19,0 ± 2,3)	$p_{1-3} > 0,05$
AG	35 (52,2 ± 6,1)	14 (43,8 ± 8,8)	172 (59,3 ± 2,9)	
GG	15 (22,4 ± 5,1)	10 (31,3 ± 8,2)	63 (21,7 ± 2,4)	
Итого	67 (100)	32 (100)	290 (100,0 ± 2,1)	$p_{2-3} > 0,05$
Аллель А	69 (51,5 ± 4,3)	30 (46,9 ± 6,2)	282 (48,6 ± 2,1)	$p_{1-3} > 0,05$
Аллель G	65 (48,5 ± 4,3)	34 (53,1 ± 6,2)	292 (51,4)	
Итого	134 (100)	64 (100)	580 (100)	
ОШ (95%-ный ДИ)	0,891 (0,611–1,298)	1,072 (0,639–1,798)	–	
Генотип АА	17 (25,4 ± 5,3)	8 (25,0 ± 7,7)	55 (19,0 ± 2,3)	$p_{1-3} > 0,05$
Генотип AG + GG	50 (74,6 ± 5,3)	24 (75,0 ± 7,7)	235 (81,0 ± 2,3)	
Итого	67 (100)	32 (100)	290 (100)	
ОШ (95%-ный ДИ)	0,688 (0,369–1,283)	0,702 (0,299–1,647)	–	
Генотип АА + AG	52 (77,6 ± 5,1)	22 (68,7 ± 8,2)	227 (78,3 ± 2,4)	$p_{1-3} > 0,05$
Генотип GG	15 (22,4 ± 5,1)	10 (31,3 ± 8,2)	63 (21,7 ± 2,4)	
Итого	67 (100)	32 (100)	290 (100)	
ОШ (95%-ный ДИ)	1,039 (0,548–1,968)	1,636 (0,737–3,636)	–	

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля по критерию χ^2 .
 Note. p, significance level for genotype distribution in patients with asthma compared to controls (χ^2 criterion).

Известно, что БА является мультифакторным заболеванием и в ее развитии существенную роль играет наследственная предрасположенность. Учитывая нарастание тенденции к персонализированной медицине, увеличивается необходимость в знаниях о механизмах взаимодействия средовых и наследственных факторов возникновения и развития БА. Многочисленными исследованиями установлено отсутствие конкретного и единственного «гена БА». В настоящее время остается неясным, какое количество генов способствует развитию БА, в т. ч. в различных этнических группах. Вместе с тем имеются расхождения между результатами проведенных исследований. Они могут быть частично объяснены анализом различных фенотипов БА, этническими различиями обследованных популяций и наличием ложноположительных взаимосвязей.

Исследованные гены-кандидаты предрасположенности к БА кодируют белки, участвующие в различных звеньях патогенеза БА [3, 5, 8, 9, 11]. Рассмотрено участие полиморфизма rs1800470 гена *TGF- β_1* в формировании предрасположенности к БА. По результатам данного исследования показаны существенные отличия в распределении частот генотипов и аллелей по гену *TGF- β_1* у больных НБА в сравнении с контролем. Среди больных НБА генотип АА ОНП rs1800470 гена *TGF- β_1* встречался чаще, чем среди лиц группы контроля, достигая уровня статистической значимости ($p < 0,05$). Поэтому носительство аллеля А в гомозиготном (АА) и гетерозиготном (AG) вариантах можно считать предиктором развития НБА. Редкое носительство гомозиготного генотипа GG среди лиц с НБА в сравнении с контроль-

ной группой свидетельствует о протективной роли в отношении НБА. Результаты данного исследования свидетельствуют об ассоциации полиморфизма rs1800470 гена *TGF- β_1* с НБА, согласуясь с данными некоторых зарубежных работ [3, 4] и не совпадая с данными H.Li, I.Romieu, H.Wu (2007), в работах которых определена связь гена *TGF- β_1* с предрасположенностью к развитию атопической БА [9].

При изучении распределения частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs231775 гена *CTLA4* среди больных БА и контрольной группы выявлено, что гомозиготный генотип GG и носительство аллеля G является фактором риска развития АБА, а носительство аллеля А в гомозиготном и гетерозиготном вариантах играет протективную роль в отношении данного заболевания. По результатам корреляционного анализа выявлена связь между генотипом GG, показателями отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ и уровня IgE. Изучена и доказана роль полиморфизма 49A/G гена *CTLA4* в развитии аллергического ринита и БА [5, 11]. Так, W.Nie показана ассоциация данного гена с риском развития БА среди китайского населения [5]. K.Y.Oh показано влияние полиморфизма данного гена на выработку IgE и предрасположенность к развитию БА среди корейского населения. По результатам настоящего исследования показана взаимосвязь полиморфизма rs231775 гена *CTLA4* с риском развития АБА, хотя по данным литературы четкого разделения на БА аллергического и неаллергического генеза и участие этого гена не отмечено [5].

В доступной литературе имелись данные о том, что HHIP представляет собой сигнальный белок,

необходимый в процессе роста легких [12–14]. Фактор роста фибробластов стимулирует пролиферацию, перемещение и дифференцировку эпителиальных клеток. Как только нарушается работа фибробластов, усиливается пролиферация, синтез коллагена, что ведет к фиброзу и ремоделированию дыхательных путей. Исследовано распределение частот генотипов и аллелей гена *HNIP* у больных БА и лиц контрольной группы. По результатам исследования различий в распределении генотипов и аллелей у больных БА, в т. ч. у больных АБА и НБА в сравнении с контролем, не выявлено.

Таким образом, выявлена ассоциация с БА ОНП *rs1800470* гена *TGF-β₁* и ОНП *rs231775* гена *CTLA4*. Ассоциация с БА ОНП *rs1828591* гена *HNIP* не подтверждена.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- предикторами развития АБА являются гомозиготный генотип GG и аллель G *rs231775* гена *CTLA4* (ОШ – 1,615);
- риск развития НБА возрастает при носительстве аллеля A *rs1800470* гена *TGF-β₁* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах (ОШ – 1,128);
- носительство аллеля A *rs231775* в гомозиготном и гетерозиготном вариантах гена *CTLA4* (ОШ – 2,036) играет протективную роль в отношении развития АБА;
- гомозиготный генотип GG и аллель G *rs1800470* гена *TGF-β₁* (ОШ – 1,128) выполняют протективную функцию в отношении формирования НБА.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Цой А.Н. и др. Генетика бронхиальной астмы. В кн.: Пузырев В.П., Огородова Л.М., ред. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера; 2010: 78–104.
2. Oh K.Y., Kang M.J., Choi W.A. et al. Association between serum IgE levels and the CTLA4 +49A/G and FCER1B -654C/T polymorphisms in Korean children with asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010; 2 (2): 127–133.
3. Wu H., Romieu I., Shi M. et al. Evaluation of candidate genes in a genome-wide association study of childhood asthma in Mexicans. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 321–327.e13.
4. Yucsoy G.B., Kashon M.L., Johnson V.J. et al. Genetic variants in TNF-α, TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *J. Immunotoxicol.* 2015; 27: 1–8.
5. Nie W., Chen J., Xiu O. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e42062.
6. Gordon E.D., Sidhu S.S., Wang Z.E. et al. A protective role for periostin and TGF-β in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (1): 144–155.

7. Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L. et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *PNAS.* 2010; 107 (32): 14170–14175.
8. Bosse Y., Rola-Pleszczynski M. Controversy surrounding the increased expression of TGF beta 1 in asthma. *Respir. Res.* 2007; 8: 66.
9. Li H., Romieu I., Wu H. et al. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB1) and childhood asthma and atopy. *Hum. Genet.* 2007; 121 (5): 529–538.
10. Botturi K., Lacoeuille Y., Cavaillès A. et al. Differences in allergen-induced T cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 25.
11. Wang C., Jiang T., Wei L. et al. Association of CTLA4 gene polymorphisms with susceptibility and pathology correlation to pulmonary tuberculosis in Southern Han Chinese. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (7): 945–952.
12. Li X., Howard T.D., Moore W.C. et al. Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (6): 1457–1465.
13. Whalen D.M., Malinauskas T., Gilbert R.J.C. et al. Structural insights into proteoglycan-shaped Hedgehog signaling. *PNAS.* 2013; 110 (41): 16420–16425.
14. Collins S.A., Lucas J.S., Inskip H.M. et al. HNIP, HDAC4, NCR3 and RARB polymorphisms affect fetal, childhood and adult lung function. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 756–757.
15. Шпагин И.С., Воевода М.И., Котова О.С. и др. Генетические аспекты профессиональной хронической обструктивной болезни легких при действии различных факторов риска. *Медицина труда и промышленная экология.* 2014; 3: 40–44.
16. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2011 г.: пер с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2011: 17.
17. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. В кн.: Дейвис К., ред. Анализ генома. М.: Мир; 1990: 58–94.
18. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. Л.: Медицина; 1974: 82–92.

Поступила 02.02.16
УДК 616.248-056.7(571.51)

References

1. Freydin M.B., Ogorodova L.M., Tsoy A.N. et al. Genetics of bronchial asthma. In: Puzyrev V.P., Ogorodova L.M., eds. Genetics of pulmonary diseases. Moscow: Atmosfera; 2010: 78–104 (in Russian).
2. Oh K.Y., Kang M.J., Choi W.A. et al. Association between serum IgE levels and the CTLA4 +49A/G and FCER1B -654C/T polymorphisms in Korean children with asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010; 2 (2): 127–133.
3. Wu H., Romieu I., Shi M. et al. Evaluation of candidate genes in a genome-wide association study of childhood asthma in Mexicans. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 321–327.e13.
4. Yucsoy G.B., Kashon M.L., Johnson V.J. et al. Genetic variants in TNF-α, TGFB1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *J. Immunotoxicol.* 2015; 27: 1–8.
5. Nie W., Chen J., Xiu O. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e42062.

6. Gordon E.D., Sidhu S.S., Wang Z.E. et al. A protective role for periostin and TGF- β in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (1): 144–155.
7. Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L. et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *PNAS*. 2010; 107 (32): 14170–14175.
8. Bosse Y., Rola-Pleszczynski M. Controversy surrounding the increased expression of TGF beta 1 in asthma. *Respir. Res.* 2007; 8: 66.
9. Li H., Romieu I., Wu H. et al. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB1) and childhood asthma and atopy. *Hum. Genet.* 2007; 121 (5): 529–538.
10. Botturi K., Lacoëuille Y., Cavailles A. et al. Differences in allergen-induced T-cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 25.
11. Wang C., Jiang T., Wei L. et al. Association of CTLA4 gene polymorphisms with susceptibility and pathology correlation to pulmonary tuberculosis in Southern Han Chinese. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (7): 945–952.
12. Li X., Howard T.D., Moore W.C. et al. Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (6): 1457–1465.
13. Whalen D.M., Malinauskas T., Gilbert R.J.C. et al. Structural insights into proteoglycan-shaped Hedgehog signaling. *PNAS*. 2013; 110 (41): 16420–16425.
14. Collins S.A., Lucas J.S., Inskip H.M. et al. HHIP, HDAC4, NCR3 and RARB polymorphisms affect fetal, childhood and adult lung function. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 756–757.
15. Shpagin I.S., Voevoda M.I., Kotova O.S. et al. Genetic aspects of occupational chronic obstructive pulmonary disease related to different risk factors. *Meditsina truda i promyshlennaya ecologia*. 2014; 3: 40–44 (in Russian).
16. Global Initiative for Asthma Management and Prevention. Updated 2011. Translated from English (ed. by A.G.Chuchalin). Moscow: Atmosfera, 2011: 17 (in Russian).
17. Smith C., Klko S., Cantor C. Pulsed-field gel electrophoresis and the technology of large DNA molecules. In: Davies K. ed. *Genome Analysis*. Moscow: Mir; 1990: 58–94 (in Russian).
18. Merkov A.M., Polyakov L.E. Sanitary Statistics. Leningrad: Meditsina; 1974: 82–92 (in Russian).

Received February 02, 2016
UDC 616.248-056.7(571.51)

Информация об авторах

Черкашина Ирина Ивановна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: cherkashina@list.ru
Разводовская Анастасия Владимировна – врач-терапевт КГБУЗ «Красноярская городская поликлиника № 6»; тел.: (391) 267-63-65; e-mail: asenochek@bk.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д. м. н., профессор, проректор по учебной работе ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 220-09-14; e-mail: nikulina@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д. м. н., старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; тел.: (383) 264-25-16; e-mail: medik11@mail.ru

Воевода Михаил Иванович – д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; тел.: (383) 264-25-16; e-mail: Mvoevola@ya.ru

Шестовицкий Владимир Андреевич – д. м. н., профессор кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: chestovitzkij@yandex.ru

Аверьянов Анатолий Борисович – клинический ординатор кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 220-09-14; e-mail: Averyanov_a007@mail.ru

Чернова Анна Александровна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (908) 221-56-96; e-mail: Anechkachernova@yandex.ru

Author information

Cherkashina Irina Ivanovna, MD, Professor at Department No.1 of Internal Medicine, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 264-29-80; e-mail: cherkashina@list.ru

Razvodovskaya Anastasiya Vladimirovna, physician at Krasnoyarsk City Outpatient Clinic No.6; tel.: (391) 267-63-65; e-mail: asenochek@bk.ru

Nikulina Svetlana Yur'evna, MD, Professor, Vice-rector for Education, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 220-09-14; e-mail: nikulina@mail.ru

Voevoda Mikhail Ivanovich, MD, Professor at Federal Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Northern Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (383) 264-25-16; e-mail: Mvoevola@ya.ru

Maksimov Vladimir Nikolaevich, MD, Senior Researcher at Federal Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Northern Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (383) 264-25-16; e-mail: medik11@mail.ru

Shestovitskiy Vladimir Andreevich, MD, Professor at Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 264-29-80; e-mail: chestovitzkij@yandex.ru

Aver'yanov Anatoliy Borisovich, Resident Physician at Department No.1 of Internal Medicine, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 220-09-14; e-mail: Averyanov_a007@mail.ru

Chernova Anna Aleksandrovna, MD, Associate Professor at Department No.1 of Internal Medicine, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (908) 221-56-96; e-mail: Anechkachernova@yandex.ru

Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование)

А.Э.Эргешов, Е.И.Шмелев, М.Н.Ковалевская, Е.Е.Ларионова, Л.Н.Черноусова

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

При повсеместном росте заболеваемости микобактериозами требуется тщательное изучение этого заболевания с целью разработки алгоритмов диагностики, лечения и наблюдения. Ведущим методом диагностики микобактериозов является микробиологическое исследование биологического материала (мокрота, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, операционный материал). Показано, что пациенты с местным иммунодефицитом — хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами, муковисцидозом, пневмониями и другими заболеваниями органов дыхания, длительно получающие системные глюкокортикостероиды, страдающие туберкулезом, а также лица, излеченные от туберкулеза, являются особой группой риска по заболеванию микобактериозом.

Ключевые слова: микобактериоз, микробиологическая диагностика, группы риска, частота выявления.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-303-308

Nontuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (a clinical study)

A.E.Ergeshov, E.I.Shmelev, M.N.Kovalevskaya, E.E.Larionova, L.N.Chernousova

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

Summary

The aim of this study was to analyze medical reports of patients treated at the Federal Central Research Institute of Tuberculosis in 2011 to 2014. *Methods.* One hundred of medical reports have been analyzed. Nontuberculosis mycobacteria (NTM) were searched in sputum, bronchoalveolar lavage fluid or resected tissue samples. Microscopy of samples stained by Ziehl-Neelsen, culturing on liquid and solid media, and immunochromatographic rapid test for Mycobacterium tuberculosis complex antigen detection were used. Nontuberculous mycobacteriosis was diagnosed according to ATS criteria. *Results.* The patients were 20 to 78 years of age. Most patients had pulmonary tuberculosis (44%) and chronic non-specific inflammatory respiratory diseases (45%). Common clinical symptoms were cough (98.2%), dyspnea (72.4%), haemoptysis (10.3%), fatigue (68.5%), loss of appetite (32.3%), and weight loss (12.5%). Radiological signs were in line with the underlying disease and were as follows: pulmonary nodules (6%), disseminated lesions (6%), tuberculomas (7%), cavities (12%), pulmonary infiltrates (8%), bullae (42%), ground glass opacities (5%), honeycombing (2%), bronchiectasis (20%), intrathoracic lymph node enlargement (5%), cirrhotic pulmonary lesions (19%), and combination of various radiological signs (32%). *Conclusion.* Patients with chronic respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, cystic fibrosis, pneumoconiosis, etc.; patients on long-term therapy with systemic steroids, patients with pulmonary tuberculosis or with a history of pulmonary tuberculosis are at risk of having nontuberculous mycobacteriosis.

Key words: nontuberculous mycobacteriosis, microbiological examination, risk groups, morbidity.

В последние годы закономерности распространения многих инфекционных заболеваний корректируются не только социальными проблемами, экономической нестабильностью и широкой миграционной активностью населения, но и другими особенностями развития современного общества. Известны заболевания, вызванные бактериями рода *Mycobacterium*, например, туберкулез или лепра. С ними человечество знакомо многие сотни лет, они достаточно хорошо изучены. Однако существует группа болезней, вызываемых микобактериями — микобактериозы. Впервые о заболеваниях, вызванных атипичными микобактериями, сообщалось А.Тимпре и Е.Н.Рануон (1954) [1].

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) широко распространены в окружающей среде и при условии сниженной иммунологической реакции вызывают тяжелые заболевания, что указывает на большую значимость НТМБ как инфекционного агента [2, 3].

В настоящее время описано > 200 видов НТМБ [4], постоянно находящихся в окружающей среде. НТМБ обнаруживаются в воде — питьевой, бутилированной, а также в биопленках водопроводных труб. В ваннах косметических салонов обнаружены такие виды, как *M. avium complex* (MAC), *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. mageritense*, *M. smegmatis* group, *M. neoaurum-like*, *M. lentiflavum* и быстрорастущие неидентифицированные микобактерии. В градирнях и системах оборотного водоснабжения тепло-, атомных электростанций, кондиционерах, холодильных установках, системах охлаждения электрогенераторов выявлены *M. chelonae*, *M. chimaera*, *M. fortuitum*, *M. conceptionense*, *M. phocaicum* [5].

С начала 1990-х гг. в большинстве экономически развитых стран установлен значительный рост заболеваемости микобактериозом [6]. Статистика заболеваемости микобактериозами фиксируется в раз-

ных странах, однако данные весьма разнообразны. Так, в США распространенность НТМБ составляет 1,8 случая, в Англии — 2,9, в Дании — 1,5, на Тайване — 2,7–10,2 на 100 тыс. населения. В Испании за 15 лет (1982–1997) выделено 7 253 культуры кислотоустойчивых бактерий, 11 % из них составляли НТМБ; в Японии (1970–2003) выявлено 938 случаев легочного микобактериоза. Одним из основных видов возбудителя, вызывающих микобактериоз, являются представители МАС, например, в США 60 % случаев микобактериоза вызваны микобактериями этой группы [7, 8].

В Российской Федерации официальная статистическая регистрация и учет заболеваний, вызванных НТМБ, не ведется, отсутствуют нормативные документы и методические рекомендации, отражающие нормы современной лабораторной диагностики, не разработаны алгоритмы тактики и длительности лечения больных [9]. Социальная поддержка этой группы больных не осуществляется. Существенно осложняет ситуацию разобщенность базы лабораторной диагностики и лечебных учреждений, где, по современным нормативам, должны лечиться эти пациенты.

Относительная сложность диагностики и природная резистентность НТМБ к большинству антибактериальных препаратов приводит к развитию хронических деструктивных и диссеминированных поражений легких с неблагоприятным прогнозом и частыми обострениями, постоянным бактериовыделением и высоким процентом летальных исходов [10].

По мнению многих исследователей, основным условием заболевания микобактериозами являются нарушения естественного иммунитета, связанные с хроническими болезнями, приемом иммуносупрессивных препаратов, противоопухолевых средств, длительным приемом ингаляционных глюкокортикостероидов.

Отмечена предрасположенность к микобактериозам у лиц с местным иммунодефицитом — у пациентов с ХОБЛ, бронхоэктазами, муковисцидозом, пневмокониозами и другими заболеваниями. По данным проведенного в Дании популяционного исследования типа случай—контроль выявлено, что ХОБЛ и другие хронические респираторные заболевания тесно связаны с риском развития микобактериоза, особенно у получающих ингаляционные глюкокортикостероиды. У пациентов с любым типом хронических заболеваний дыхательных путей риск поражения НТМБ органов дыхания увеличился в 16,5 раза. Наиболее высокий риск скорректированного отношения шансов (ОШ) развития НТМБ отмечался для бронхоэктатической болезни в анамнезе (ОШ — 187,5; 95%-ный доверительный интервал (ДИ)) и туберкулеза (ОШ — 178,3; 95%-ный ДИ). ОШ также увеличивалось при бронхиальной астме (ОШ — 7,8; 95%-ный ДИ) и пневмокониозе (ОШ — 9,8; 95%-ный ДИ) [11].

НТМБ и возбудитель туберкулеза могут вызывать как сочетанную инфекцию, так и моноинфекцию, вызванную НТМБ (микобактериоз) или возбудите-

лем туберкулеза (туберкулез), которые достаточно сложно дифференцировать при помощи используемых в практике фтизиатрических учреждений методов диагностики [12].

Особой группой риска по заболеванию микобактериозом являются лица, излеченные от туберкулеза [10, 13].

Материалы и методы

Целью настоящего исследования явилось изучение медицинской документации пациентов, находившихся на лечении в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» в 2011–2014 гг., у которых при обследовании в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) или операционном материале были выявлены НТМБ. Всего было проанализировано 100 медицинских карт пациентов с различными заболеваниями респираторной системы, у которых НТМБ обнаруживались в мокроте однократно. НТМБ выделялись из диагностического материала пациентов при поступлении и в процессе лечения. Для этого диагностический материал подвергался культивированию на жидкой (автоматизированная система *Bactec MGIT 960*; *Becton Dickinson*, США) и плотной средах Левенштейна—Йенсена до получения роста культуры. Со всех положительных культур, полученных на жидких или плотных питательных средах, делался мазок, который исследовался бактериоскопически для определения кислотоустойчивости выросшей культуры (окраска по *Ziehl–Neelsen*). Если в пробирке с культурой подтверждалось присутствие кислотоустойчивых бактерий, проводился иммунохроматографический экспресс-тест BD MGIT TBc ID для определения антигена комплекса *Mycobacterium tuberculosis* MPT64, фракции белка микобактерий, выделяемой из клеток *M. tuberculosis* в процессе культивирования. При положительном результате теста делался вывод о присутствии в образце *M. tuberculosis*. При отрицательном результате теста с положительным результатом микроскопии с окраской по *Ziehl–Neelsen* делался вывод о наличии кислотоустойчивых бактерий, не относящихся к *M. tuberculosis*. Для контроля роста неспецифической микрофлоры проводился посев культуры на кровяной агар. При наличии роста микроорганизмов на кровяном агаре через 24 ч инкубации при 37 °С делался вывод о контаминации исследуемого материала неспецифической микрофлорой. Такие культуры выбраковывались. Далее проводилась идентификация НТМБ. Для молекулярно-генетической идентификации были отобраны образцы ДНК из пробирок с культурой, представленной кислотоустойчивыми бактериями, не относящимися к *M. tuberculosis*.

Видовая принадлежность НТМБ устанавливалась с использованием ДНК-стрипов *Hain Lifescience* (Германия) *GenoType® Mycobacterium* CM (идентифицирует *M. avium* ssp., *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregri-*

num, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. xenopi* и МБТ) и GenoType® *Mycobacterium* AS (идентифицирует *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*, *M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum* и *M. shimoidei*).

Результаты и обсуждение

Среди больных было равное количество мужчин ($n = 49$) и женщин ($n = 51$). Возраст взрослых пациентов составил 20–78 лет; бактериовыделение НТМБ выявлено также у подростков ($n = 7$) 13–17 лет и у детей ($n = 2$) 3 и 6 лет. У всех пациентов, наблюдавшихся фтизиатрами в противотуберкулезных диспансерах или пульмонологами в поликлиниках по месту жительства, выявлены различные заболевания органов дыхания. Продолжительность заболевания к моменту госпитализации в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» составила 2–5 лет ($n = 51$), 5–10 лет ($n = 30$), ≥ 10 лет ($n = 19$).

Большую часть (44 %) составили больные с различными формами туберкулеза и хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями органов дыхания (45 %) (табл. 1).

У подавляющего большинства пациентов выявлена респираторная симптоматика: кашель – в 98,2 %, одышка различной степени выраженности – в 72,4 %, кровохарканье – в 10,3 %; системные проявления: слабость – в 68,5 %, снижение аппетита – в 32,3 %, потеря массы тела – в 12,5 % случаев.

Физикальная картина соответствовала заболеванию, по поводу которого пациенты находились на лечении в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». При этом ослабленное дыхание выслушивалось у 12 больных; разнокалиберные влажные хрипы – в 45 %, сухие рассеянные хрипы – в 27 %, трескучие хрипы – в 7 % случаев.

Рентгенологическая картина была разнообразной и соответствовала рентгеносемиотике основного заболевания: очаговые изменения в легких – в 6 %, мелко- и среднеочаговая диссеминация – в 6 %, туберкулемы – в 7 %, полости распада – в 12 %, инфильтративные изменения – в 8 %, деформация легочного рисунка буллезно-дистрофического характера – в 42 %, паренхиматозно-интерстициальная инфильтрация по типу матового стекла – в 5 %, трансформация легочной ткани по типу сотового легкого – в 2 %, цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы и бронхиолоэктазы – в 20 %, внутригрудная лимфаденопатия – в 5 %, цирротические изменения легких с уменьшением их размеров – в 19 %, сочетание различных рентгенологических симптомов – в 32 % случаев.

Большинству пациентов (82 %) проводилась фибробронхоскопия с микробиологическим исследованием БАЛЖ, материала браш-биопсии (62 %) и внутрилегочной биопсии (12 %). При этом при обзорной бронхоскопии выявлялись признаки неспецифического бронхита – в 45 %, рубцового стеноза бронхов – в 18 %, эктазии сосудов – в 2 % случаев.

При микробиологическом исследовании мокроты у всех пациентов ($n = 100$) однократно были выявлены НТМБ (табл. 2).

Таблица 1
Распределение пациентов с НТМБ
Table 1
Distribution of patients with identified NTM

Клинический диагноз	n
Инфильтративный туберкулез	10
ФКТ	8
Кавернозный туберкулез	4
Туберкулемы	7
Диссеминированный туберкулез	6
Очаговый туберкулез	6
Туберкулез ВГЛУ	2
Генерализованный туберкулез с поражением ВГЛУ, костей	1
Хронический бронхит	25
Бронхоэктатическая болезнь	8
ХОБЛ	12
Экзогенный аллергический альвеолит	4
Бронхиальная астма	2
Саркоидоз	2
Фиброзирующий альвеолит	2
Лекарственный альвеолит	1

Примечание: ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез; ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

Таблица 2
Виды НТМБ, выделенные из мокроты пациентов
Table 2
Types of NTM identified in sputum of patients

Виды микобактерий	n
<i>M. avium</i>	22
<i>M. goodii</i>	15
<i>M. xenopi</i>	10
<i>M. intracellulare</i>	10
<i>M. kansasii</i>	10
<i>M. fortuitum</i>	7
<i>M. smegmatis</i>	6
<i>M. abscessus</i>	5
<i>Mycobacterium</i> spp.	5
<i>M. chelonae</i>	4
<i>M. kumamotoense</i>	1
<i>M. peregrinum</i>	1
<i>M. szulgai</i>	1
<i>M. malmoense</i>	1
<i>M. mucogenicum</i>	1
<i>M. heckeshornense</i>	1

Как видно из табл. 2, наиболее часто из мокроты выделялись медленнорастущие НТМБ (*M. avium*, *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*), что соответствует данным мировой и отечественной литературы [2, 14, 15]. Реже выявлялись другие виды медленно- и быстрораствующих НТМБ.

После однократного выявления в мокроте НТМБ у пациентов с различной бронхолегочной патологией диагноз оставался прежним и пациенты продолжали получать терапию по поводу основного заболевания.

При проведении бронхологического исследования из биологического материала больных также были выделены НТМБ: из бронхоальвеолярной жидкости ($n = 15$), из аспирата ($n = 11$), из бронхиального смыва ($n = 5$), из браш-биоптата ($n = 1$). При этом в БАЛЖ были выявлены следующие медленно-растущие НТМБ: *M. avium* ($n = 6$), *M. intracellulare* ($n = 3$), *M. gordonae* ($n = 2$), *M. kansasii* ($n = 2$), *M. xenopi* ($n = 1$). При микробиологическом исследовании аспирата выявлялись *M. avium* ($n = 6$), *M. kansasii* ($n = 4$), *M. gordonae* ($n = 1$), *M. intracellulare* ($n = 1$). В смыве из бронхов были обнаружены *M. avium* ($n = 2$), *M. smegmatis* ($n = 1$), *M. abscessus* ($n = 1$), *M. chelonae* ($n = 1$), в материале браш-биопсии выявлена *M. intracellulare*.

У оперированных в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по поводу ФКТ ($n = 5$) НТМБ из операционного материала выявлены *M. xenopi* ($n = 4$) и *M. heckshornense* ($n = 1$). При использовании критериев диагностики мико-

бактериозов по *An Official American Thoracic Society (ATS) / Infectious Diseases Society of America (IDSA) Statement: Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases* [16] у этих пациентов установлен диагноз микобактериоза легких (табл. 3).

Клинические критерии:

- наличие симптомов заболевания легких;
- наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме;
- выявленные при компьютерной томографии высокого разрешения мультифокальные бронхоэктазы в сочетании с множественными мелкими очагами;
- обоснованное должным образом исключение иных диагнозов.

Микробиологические критерии:

- ≥ 2 положительных посевов мокроты на НТМБ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на наличие кислотоустойчивых микобактерий и посев);
- 1 положительный посев на НТМБ БАЛЖ или промывных вод бронхов;
- гистопатологические изменения в трансбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или наличие кислотоустойчивых микобактерий) при положительном посеве на НТМБ или по меньшей мере 1 положительный посев мокроты или посев БАЛЖ или промывных вод на НТМБ.

Таким образом, пациентам, у которых при обследовании не обнаруживались признаки туберкулеза (отрицательные туберкулиновые тесты, отсутствие ДНК МБТ) и при этом выявлялись НТМБ, диагноз туберкулеза был отвергнут и установлен диагноз микобактериоза легких. У 8 пациентов отмечалось сочетание туберкулеза и микобактериоза; у 18 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания микобактериоза диагноз был установлен впервые. В соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности всем пациентам назначена терапия. У пациентов с микобактериозом в сочетании с туберкулезом терапия проводилась в соответствии с учетом чувствительности туберкулезных и НТМБ.

Заключение

По результатам ретроспективного анализа медицинской документации пациентов ($n = 100$), находившихся на лечении в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по поводу туберкулеза органов дыхания и других хронических бронхолегочных заболеваний в 2011–2014 гг., показано, что ежегодно в мокроте в среднем у 30 больных выявляются НТМБ, что составляет 2 % всех пролеченных. Более чем в 50 % случаев составляют медленно-растущие НТМБ: *M. avium* (22 %), *M. gordonae* (15 %), *M. xenopi* (10 %), *M. intracellulare* (10 %), *M. kansasii* (10 %). Среди пациентов, у которых выяв-

Таблица 3
Распределение больных, которым был диагностирован микобактериоз легких
Table 3
Distribution of patients diagnosed with nontuberculous mycobacteriosis

Диагноз при поступлении	Диагноз при выписке	n
ФКТ	Микобактериоз легких	4
ФКТ	ФКТ	3
	Микобактериоз	
Очаговый туберкулез	Микобактериоз легких	3
Очаговый туберкулез	Очаговый туберкулез	2
	Микобактериоз легких	
Диссеминированный туберкулез	Микобактериоз	1
Диссеминированный туберкулез	Диссеминированный туберкулез	1
	Микобактериоз легких	
Инфильтративный туберкулез	Микобактериоз легких	3
Инфильтративный туберкулез	Инфильтративный туберкулез	2
	Микобактериоз легких	
Хронический обструктивный бронхит	Микобактериоз легких	8
	Хронический обструктивный бронхит	
Бронхоэктатическая болезнь	Микобактериоз легких	4
	Бронхоэктатическая болезнь	
ХОБЛ	Микобактериоз легких	6
	ХОБЛ	

лялись НТМБ, были не только взрослые, но и подростки, а также дети младшего возраста. Однократное выделение НТМБ в мокроте не являлось основанием для установления диагноза НТМБ, однако в ряде случаев при проведении дополнительных методов обследования (фибробронхоскопия), а также микробиологического исследования операционного материала удается выявить НТМБ в БАЛЖ, легочной ткани, что в соответствии с критериями ATS позволяет установить диагноз микобактериоза легких и назначить этиотропное лечение.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. *J. Lab. Clin. Med.* 1954; 44 (2): 202–209.
2. Оттен Т.Ф. Особенности бактериологической диагностики и этиотропной терапии микобактериозов легких: Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб; 1994.
3. Prevos R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with Nontuberculous Mycobacteria. In: Gwen A.H., Daley C.L., ed. Nontuberculous Mycobacteria: An Issue of Clinics in Chest Medicine. *Elsevier Health Sciences*; 2015: 13–31.
4. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2010; 14 (6): 665–671.
5. Falkinham J.O. III. Environmental Sources of Nontuberculous Mycobacteria. In: Gwen A.H., Daley C.L., ed. Nontuberculous Mycobacteria: An Issue of Clinics in Chest Medicine. *Elsevier Health Sciences*; 2015: 35–41.
6. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 2: 8–14.
7. Winthrop K.L. et al. McNelley E., Kendall B. et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 977–982.
8. Mani A.K., Kane G. Pulmonary Mycobacterium avium – intracellular complex infection in the immunocompetent host. *Pulm. Dis. Board Rev. Manual.* 2003; 11 (part 1): 12.
9. Соломай Т.В. Эпидемиологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями. *Санитарный врач*. 2015; 3: 30.
10. Оттен Т.Ф. Микобактериоз. В кн.: Лабинская А.С., Волгина Е.Г., Ковалевая Е.П., ред. Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: клинко-эпидемиологические аспекты. М.: Бином; 2014. Книга III; т. 2: 349–365.
11. Andrejak C., Nielsen R., Thomsen V. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculosis mycobacteriosis. *Thorax*. 2013; 68 (3): 256–262.
12. Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
13. Старкова Д.А. Mycobacterium avium – актуальный возбудитель микобактериоза человека. *Инфекция и иммунитет*. 2013; 3 (1): 29–30.
14. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии и микобактериозы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011; 6: 4–10.
15. van Ingen J., Bendien S.A., de Lange W.C. et al. Clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, the Netherlands. *Thorax*. 2009; 64: 502–506.
16. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416.

Поступила 22.12.15

УДК 616.2-022:579.873.2

References

1. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. *J. Lab. Clin. Med.* 1954; 44 (2): 202–209.
2. Otten T.F. Bacteriological diagnosis and etiotropic therapy of pulmonary mycobacteriosis: Diss. Saint-Petersburg; 1994 (in Russian).
3. Prevos R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with Nontuberculous Mycobacteria. In: Gwen A.H., Daley C.L., ed. Nontuberculous Mycobacteria: An Issue of Clinics in Chest Medicine. *Elsevier Health Sciences*; 2015: 13–31.
4. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2010; 14 (6): 665–671.
5. Falkinham J.O. III. Environmental Sources of Nontuberculous Mycobacteria. In: Gwen A.H., Daley C.L., ed. Nontuberculous Mycobacteria: An Issue of Clinics in Chest Medicine. *Elsevier Health Sciences*; 2015: 35–41.
6. Guntupova L.D., Borisov S.E., Makarova M.V., Khachatryan E.N. Respiratory mycobacteriosis: epidemiology, microbiological and clinical diagnosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2012; 2: 8–14 (in Russian).
7. Winthrop K.L. et al. McNelley E., Kendall B. et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 977–982.
8. Mani A.K., Kane G. Pulmonary Mycobacterium avium – intracellular complex infection in the immunocompetent host. *Pulm. Dis. Board Rev. Manual.* 2003; 11 (part 1): 12.
9. Solomay T.V. Epidemiological features of non-tuberculous mycobacteriosis. *Sanitarnyy vrach*. 2015; 3: 30 (in Russian).
10. Otten T.F. Mycobacteriosis. In: Labinskaya A.S., Volgina E.G., Kovalevaya E.P., eds. A Handbook on Medical Microbiology. Opportunistic Infections: Clinical and Epidemiological aspects. Moscow: Binom; 2014. Book III; 2: 349–365 (in Russian).
11. Andrejak C., Nielsen R., Thomsen V. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculosis mycobacteriosis. *Thorax*. 2013; 68 (3): 256–262.
12. Makarova M.V. Culturing and identification of nontuberculous mycobacteria in TB patients: Diss. Moscow; 2010 (in Russian).
13. Starkova D.A. Mycobacterium avium is an actual cause of human mycobacteriosis. *Infektsiya i immunitet*. 2013; 3 (1): 29–30 (in Russian).
14. Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. Nontuberculous mycobacteria and mycobacteriosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2011; 6: 4–10 (in Russian).
15. van Ingen J., Bendien S.A., de Lange W.C. et al. Clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the

- Nijmegen-Arnhem region, the Netherlands. *Thorax*. 2009; 64: 502–506.
16. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416.

Received December 22, 2015
UDC 616.2-022:579.873.2

Информация об авторах

Эргешов Атаджан Эргешович – д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (909) 628-45-30; e-mail: cniit@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., профессор, зав. отделом дифференциальной диагностики ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (903) 192-32-74; e-mail: eishmelev@mail.ru

Ковалевская Марина Николаевна – к. м. н., зав. общеклиническим отделом ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (903) 757-65-08; e-mail: ya.kovmar60-dom@ya.ru

Ларионова Елена Евгеньевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследователь-

ский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-91; e-mail: lena_larionova@mail.ru

Черноусова Лариса Николаевна – д. б. н., профессор, зав. лабораторией микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-91; e-mail: lchernousova@mail.ru

Author information

Ergeshov Atadzhan Ergeshovich, MD, Professor, Director of Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (909) 628-45-30; e-mail: cniit@mail.ru

Shmelev Evgeniy Ivanovich, MD, Professor, Head of Department of Differentiated Diagnostics of Tuberculosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (903) 192-32-74; e-mail: eishmelev@mail.ru

Kovalevskaya Marina Nikolaevna, PhD, Head of Clinical Department, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (903) 757-65-08; e-mail: Ya.kovmar60-dom@ya.ru

Larionova Elena Evgen'evna, PhD in Biology, Senior Researcher at Laboratory of Microbiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: тел.: (499) 785-90-91; e-mail: lena_larionova@mail.ru

Chernousova Larisa Nikolaevna, Doctor in Biology, Professor, Head of Laboratory of Microbiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: тел.: (499) 785-90-91; e-mail: lchernousova@mail.ru

Уважаемые подписчики!

Обращаем Ваше внимание, что, начиная с № 1 / 2017, подписка на журнал «Пульмонология» будет осуществляться по Объединенному каталогу «ПРЕССА РОССИИ».

Подписной индекс **для физических лиц — 73322**

Цена за 1 номер — **300,3 руб.**, за полугодие (3 номера) — **900,9 руб.**,
за год (6 номеров) — **1801,8 руб.**

Подписной индекс **для организаций — 80642**

Цена за 1 номер — **1 782 руб.**, за полугодие (3 номера) — **5 346 руб.**,
за год (6 номеров) — **10 692 руб.**

О некоторых еще не использованных возможностях дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза

Б.М.Ариэль^{2,3}, И.В.Двораковская¹, Э.К.Зильбер², М.Ю.Майская⁴, Г.Б.Ковальский³

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

2 – ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ физиопульмонологии» Минздрава России: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4;

3 – Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

4 – Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы»: 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14

Резюме

Материалы и методы. На материале многолетних наблюдений ($n = 250$) с диссеминацией в легких и / или лимфатических узлах средостения обсуждается возможность дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза с привлечением бактериоскопического и иммуногистохимического методов. **Результаты.** Показано, что наличие некрозов в гранулемах и / или кислотоустойчивых микобактерий (с учетом их ярко выраженной фенотипической изменчивости) является необходимым и достаточным признаком туберкулеза. Отсутствие некрозов и микобактерий (при условии, что исследована серия срезов, а не 1–2 наугад выбранных среза) рассматривается как высоковероятный диагностический признак саркоидоза. **Заключение.** Предполагается, что дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза, будучи частью комплексного клинико-морфологического анализа, не относится к числу самодостаточных, а результаты последнего служат решающим доводом в пользу того или иного выбора из данной альтернативы.

Ключевые слова: туберкулез, саркоидоз, диагноз, гранулематозное воспаление.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-309-315

About unimproved opportunities of differentiation of sarcoidosis and tuberculosis

B.M.Ariel^{2,3}, I.V.Dvorakovskaya¹, E.K.Zil'ber², M.Yu.Mayskaya⁴, G.B.Koval'skiy³

1 – Research Pulmonology Institute, 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 – Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia: 2 – 4, Ligovskiy av., Saint-Petersburg, 191036, Russia;

3 – Saint-Petersburg City State Pathological Bureau: 5, Uchebnyy side street, Saint-Petersburg, 194354, Russia;

4 – «Elizavetskaya bol'nitsa» Saint-Petersburg City State Hospital: 14, Vavilovskiy str., Saint-Petersburg, 195257, Russia

Summary

This study was aimed at analysis of own experience of differentiation between pulmonary tuberculosis and sarcoidosis. **Methods.** We evaluated VATS biopsy samples from 250 patients with disseminated lesion of the lungs and/or intrathoracic lymph nodes of unknown origin. Previous examination excluded any known granulomatosis excepting pulmonary tuberculosis and sarcoidosis. The biopsy samples were collected in different regions of Russia in 2010–2014. **Results.** Typical epithelioid cell granulomas with giant multinucleated cells were seen in lymph nodes and the lung tissue in all cases. Necrosis and/or presence of acid-fast mycobacteria were necessary and sufficient sign of tuberculosis. Granulomas without necrosis and mycobacteria in slice series, but not in one or two incident slices, were considered as highly specific for sarcoidosis. **Conclusion.** We suppose that differentiation between tuberculosis and sarcoidosis should be based on complex clinical and morphological analysis with the determinant role of morphological examination

Key words: tuberculosis, sarcoidosis, diagnosis, granulomatous inflammation.

Морфологическое исследование занимает прочное место в прижизненной диагностике важнейшей патологии легких. Это относится в первую очередь к таким широко распространенным заболеваниям, как гранулематозные болезни. В настоящее время имеется возможность проводить их прижизненную диагностику с самых ранних сроков, используя биоптаты легких, лимфатических узлов (ЛУ) и многих других пораженных органов [1].

Существует ряд более или менее характерных структурных изменений, дающих возможность с большой вероятностью определить нозологическую природу гранулематоза. Но это скорее исключение. Правило же состоит в том, что вполне аналогичные, на первый взгляд даже тождественные

структурные изменения встречаются при многих гранулематозных болезнях, что ставит, казалось бы, непреодолимый барьер на пути их нозологической спецификации, поскольку такие структурные изменения суть родовые, а не видовые характеристические признаки [2].

Это справедливо в отношении не только хорошо известных гранулематозных заболеваний человека, но и сравнительной патологии в целом. Достаточно вспомнить классический труд И.И.Мечникова [3], где говорится о формировании туберкулов саркоидного типа в почках у собак и в легких у кошек при заражении нематодами.

По результатам исследований показано, что в последние годы среди гранулематозных болезней наи-

более часто встречаются туберкулез и саркоидоз [4–7]. При их дифференциальной диагностике морфологическое исследование уже как бы исчерпало свой потенциал и с методической, и с методологической точек зрения, не достигнув желаемой цели в повседневной патологоанатомической практике. Тем не менее при более пристальном рассмотрении оказывается, что такая в известной мере пессимистическая точка зрения не оправдывается. В самом деле, если иметь в виду методическую сторону дела, то по данным [8, 9] привлечение богатейшего арсенала бактериоскопических методов позволяет в ряде случаев успешно дифференцировать туберкулез, саркоидоз и прочие гранулематозные болезни. При таком подходе поле дифференциальной диагностики становится гораздо более узким, т. к. выявленные в гранулах некрозы, микобактерии и другие микроорганизмы сразу же исключают саркоидоз и всю прочую патологию, не принадлежащую к числу инфекционных заболеваний.

Далеко не исчерпаны диагностические возможности морфологического исследования и в методологическом аспекте. Здесь следует сделать акцент на ужесточении требований к трактовке морфологических данных, прежде всего в том смысле, чтобы целиком и полностью исключить ту ситуацию, когда морфологическое описание туберкулеза (*resp.* саркоидоза) в данном биоптате входит фактически в противоречие с определением [10].

Перефразируя известного статистика Рональда Фишера, скажем, что различия туберкулеза и саркоидоза сами по себе не являются проблемой. Проблема в том, **что делать** с этими различиями, или, иными словами, **как построить** оптимальный алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза, исходя из постулата, что туберкулез и саркоидоз не могут ни сочетаться друг с другом у одного и того же больного в момент дифференциальной диагностики, ни переходить друг в друга в динамике развития заболевания у того же больного. А это означает только то, что диагностическая проблема «туберкулез или саркоидоз» есть суждение типа истинной дизъюнкции и ложной конъюнкции.

При исследовании в таком аспекте и привлечении дополнительных наблюдений с использованием иммуногистохимических (ИГХ) методов выявления микобактерий, в последние годы получены новые результаты, что способствовало увеличению чувствительности и специфичности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза.

Материалы и методы

Работа проводилась на текущем биопсийном материале ($n = 250$) НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России и ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, а также на биопсиях, присланных в порядке консультации из различных специа-

лизированных лечебных учреждений и больниц общего профиля Санкт-Петербурга, Мурманска, Калининграда и других городов России (2010–2014). У больных имелось диссеминированное поражение легких и / или внутригрудных ЛУ неясного генеза. По результатам клинко-рентгенологического и лабораторного исследований исключены все известные гранулематозные болезни, кроме туберкулеза и саркоидоза, для дифференциальной диагностики которых была выполнена видеоторакоскопия с биопсией легочной ткани и / или ЛУ средостения.

Биоптаты были зафиксированы в 10 %-ном нейтральном формалине и залиты в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином по Ван Гизону, Романовскому–Гимзе и Циллю–Нельсену. С помощью ИГХ-методов в отделе патоморфологии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, в лаборатории морфологических исследований Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова МЧС России и на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России выявлен также антиген PAV *Mycobacterium tuberculosis complex* [9].

Анализ микроскопических изменений в легких и ЛУ средостения был основан на 2 соображениях: с одной стороны, при туберкулезе как инфекционном заболевании в очагах поражений с большим или меньшим постоянством может быть обнаружен возбудитель МБТ; при саркоидозе же это категорически исключено. Обращаясь к математическому словарю, можно сказать, что вероятность выявления МБТ при саркоидозе равна 0. С другой стороны, и при туберкулезе, и при саркоидозе воспаление носит преимущественно продуктивный характер. Вместе с тем при туберкулезе с большей или меньшей вероятностью в гранулах встречаются очаговые некрозы. Некрозы не встречаются при саркоидозе, это касается прежде всего и главным образом творожистого некроза. Допускается наличие в гранулах при саркоидозе фибриноидного некроза, однако вероятность такого допущения есть величина бесконечно малая, величиной которой можно пренебречь. Следовательно, вероятность выявления некрозов, каковы бы они ни были, при саркоидозе равна 0.

По опыту, некротические очаги в тканях и гранулах распределяются крайне неравномерно [8]. Для их поиска необходимо исследовать не один срез, а целую серию срезов. Если при таком целенаправленном поиске выявление некрозов и МБТ оканчивается безрезультатно, при прочих равных условиях есть вполне аргументированные основания для диагностики саркоидоза. В противном случае диагностируется туберкулез.

Учитывая принципиальное значение выявления некрозов и / или МБТ в гистологических препаратах, подсчитано относительное число тех и других, выявленных при использовании разных методов. Достоверность различий определена методом χ^2 .

Результаты и обсуждение

Наши исследования показали, что при наличии характерной клинко-рентгенологической симптоматики диссеминированного поражения легких в ЛУ средостения и легких во всех случаях обнаруживались характерные эпителиоидноклеточные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками (рис. 1). Они имели округлую или же овальную форму и четкие контуры, располагаясь на разном расстоянии друг от друга. В ЛУ гранулемы занимали большей частью всю площадь среза, соприкасаясь друг с другом и местами сливаясь в крупные конгломераты, между которыми определялись остатки лимфоидной ткани. В легких гранулемы располагались в воздушной паренхиме с расширенными альвеолами, местами также в виде конгломератов, напоминавших субмилиарные туберкулезные бугорки.

При обильной диссеминации конгломераты эпителиоидноклеточных гранул определялись в ЛУ и легких даже невооруженным глазом в виде мелко серого крапа на поверхности разреза биоптата.

Эпителиоидные клетки отличались большей частью мономорфизмом и в ЛУ, и в легких, располагаясь упорядоченно концентрическими слоями, к которым снаружи прилежали в виде венчика лимфоидные элементы. Эпителиоидные клетки имели овальную или веретеновидную форму, ядра их были крупными и занимали до $\frac{2}{3}$ объема цитоплазмы. Реже встречались гранулемы с полиморфными рыхло расположенными эпителиоидными клетками. Они были полигональной формы и напоминали макрофаги с округлыми или палочковидными ядрами и вакуолизированной цитоплазмой.

Нельзя не отметить наличие в гранулемах гигантских многоядерных клеток, напоминавших в одних случаях клетки Лангханса, в других — клетки инородных тел. В цитоплазме некоторых гигантских клеток встречались астероидные тельца или тельца

Шауманна. Вместе с тем тельца Хамацки—Уэзенберга, упоминаемые в работе [11], в материале не обнаруживались. Число гигантских клеток в гранулемах было непостоянным. Иногда 2–3 гигантские клетки занимали чуть ли не весь объем гранулемы, в которой, кроме того, определялись единичные эпителиоидные клетки и лимфоциты. В иных же случаях гигантских клеток было исключительно мало, да и размеры их были сравнительно невелики.

В ряде наблюдений наличие эпителиоидноклеточных гранул сочеталось с фиброзными изменениями. Отмечались как крупные очаги грубого фиброза с гиалинозом и обызвествлением, так и рубцующиеся гранулемы, где эпителиоидные клетки и макрофаги перемежались с фибробластами (рис. 2), а при окраске по Ван Гизону между ними располагались коллагеновые волокна разной толщины. Наряду с этим отмечалось огрубение и фиброзирование (коллагенизация) ретикулярного каркаса ЛУ. Кроме того, в интерстициальной, периваскулярной и перибронхиальной соединительной ткани легких, а также в междольковых соединительнотканых перегородках встречались лимфоидные и лимфоидно-макрофагальные скопления, напоминавшие параспецифические изменения при туберкулезе, известные по работам А.И. Струкова [12].

Описанные изменения выявлялись в легких и ЛУ во всех случаях. Помимо этого в ряде наблюдений обнаруживались более или менее распространенные некротические очаги. Это были либо творожисто-некротические фокусы, вовлекавшие несколько рядом лежащих гранул и не имевшие отчетливых контуров, либо мелкие, малозаметные на первый взгляд очаги фибриноидного некроза, представленные эозинофильными нежно-зернистыми, гомогенными или же волокнистыми массами, в которых были видны глыбки ядерного детрита или распадавшиеся клетки, утратившие нормальную структуру и не подлежавшие идентификации.

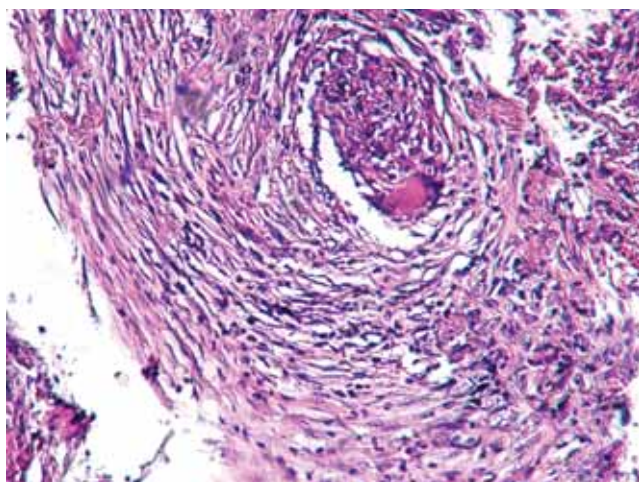


Рис. 1. Легкое при саркоидозе: несколько перибронхиально расположенных эпителиоидноклеточных гранул с клетками Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 140$
Figure 1. The lung of a patient with sarcoidosis: several peribronchial epithelioid cell granulomas with Langhans' cells. Hematoxylin and eosin staining. Magnification 140 $\times$

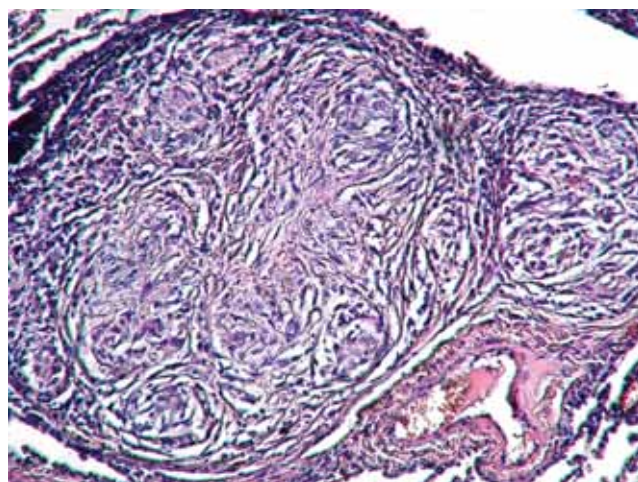


Рис. 2. Легкое при туберкулезе: рубцующаяся гранулема с клетками Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$
Figure 2. The lung of a patient with tuberculosis: cicatrizing granuloma with Langhans' cells. Hematoxylin and eosin staining. Magnification 400 $\times$

Таблица 1

Частота выявления некрозов и МБТ в гранулемах при исследовании разного числа срезов

Table 1

Prevalence of necrosis and *Mycobacterium tuberculosis* in granulomas in dependence on investigated number of slices

Срезы	Общее число исследованных срезов					
	1	5	10	15	20	30
С МБТ	0	1	5	12	15	30
С некрозами	0	2	6	12	17	29

Таблица 2

Вероятность выявления некрозов и МБТ в гранулемах при исследовании разного числа срезов

Table 2

Probability of necrosis and *Mycobacterium tuberculosis* in granulomas in dependence on investigated number of slices

Вероятность выявления	Общее число исследованных срезов					
	1	5	10	15	20	30
МБТ	0	0,2	0,5	0,66	0,75	1,0
Некрозы	0	0,4	0,6	0,66	0,85	0,97

Чем больше срезов было исследовано в каждом конкретном случае, тем чаще выявлялись некротические изменения (табл. 1). Это дало возможность оценить в первом приближении вероятность выявления некрозов в гранулемах (табл. 2): можно рассчитывать на то, что при исследовании 20–30 срезов некрозы, если они есть, будут выявлены почти наверняка или с вероятностью 85–97 %.

Одним из важнейших моментов дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза является выявление МБТ. Показано, что их отсутствие в ряде случаев является мнимым. МБТ распределяются в гранулемах крайне неравномерно, поэтому, как и при поиске некрозов, не ограничившись исследованием случайных 1–2 срезов, проведено систематическое сканирование многих срезов. Уже когда число исследованных срезов достигало 20–30, можно было с уверенностью полагать, что у данного больного присутствие МБТ несомненно (см. табл. 1). Иными словами, при исследовании 20–30 срезов вероятность выявления МБТ увеличивается до 0,75–1,00 (см. табл. 2). Так, при традиционном гистологическом исследовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином и не окрашенных по Цилю–Нельсену, у больных ($n = 152$) творожистый и фибриноидный некрозы в гранулемах не определялись и при прочих равных условиях можно было думать о саркоидозе. Вместе с тем после дополнительного исследования срезов, окрашенных по Цилю–Нельсену, или при использовании ИГХ-метода выявления МБТ (рис. 3).

Ложноотрицательного заключения о наличии МБТ можно не опасаться при условии, что в препаратах имеются не только типичные формы в виде тонких удлиненных палочек кирпично-красного цвета (при окраске по Цилю–Нельсену), но и резко изменившие типичную форму, размеры и тинктори-

альные свойства МБТ. Такие МБТ, лежащие в цитоплазме макрофагов, лимфоцитов, клеток Лангханса, эпителиоцитов бронхов и нейтрофильных лейкоцитов или же внеклеточно, представляют собой короткие коккобациллы или кокки розовой или бледно-розовой окраски, а иногда и цианофильные, утратившие свою кислотоустойчивость. Они столь малы, что выявляются лишь при использовании максимально возможных увеличений светового микроскопа.

В случае обнаружения при бактериоскопии таких форм МБТ результаты их поиска оценены как положительные, в т. ч. в случаях, когда наличие таких измененных форм МБТ не принималось во внимание теми патологоанатомами, которые просматривали те же препараты. Выявление МБТ давало основание для отказа от диагноза «саркоидоз» в пользу туберкулеза.

ИГХ-исследование, результаты которого были подробно описаны в работе [8], позволило уточнить, что речь идет именно о МБТ.

При традиционном гистологическом исследовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, у 152 (61 %) из 250 больных некрозы не определялись, в таком случае был диагностирован саркоидоз. В то же время при целенаправленном

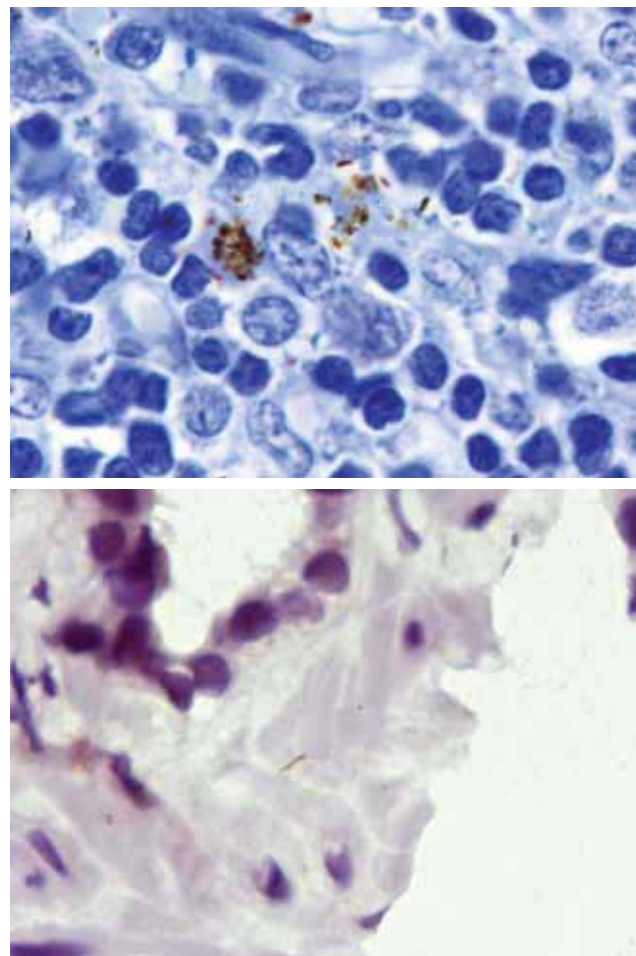


Рис. 3. Антиген МБТ в макрофагах и внеклеточно (препарат Р.А.Насырова); $\times 420$
Figure 3. M. tuberculosis antigen in macrophages and outside cells. Magnification 420 $\times$

Таблица 3
Результаты дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза разными методами; n (%)
Table 3
Various methods of differentiation between sarcoidosis and tuberculosis; n (%)

Метод диагностики	Саркоидоз	Туберкулез
Традиционный	152 (61)	98 (39)
С дополнительным определением некрозов и МБТ	82 (30)	168 (70)

поиске некрозов и МБТ у 70 (46 %) из 152 больных этой группы были обнаружены некрозы и / или МБТ. Таким образом, общее число больных саркоидозом на нашем материале составило 82 (30 %), тогда как число больных туберкулезом — 168 (70 %). Как видно из табл. 3, при использовании традиционных методов гистологического исследования соответствующие показатели составили 152 (61 %) и 98 (30 %). Эти различия статистически достоверны (χ^2 — 39,4 при критическом значении ($p < 0,01$) 6,63).

Роль полноценного микроскопического исследования

Можно быть вполне уверенным в том, что известные гранулематозные изменения — суть проявление саркоидоза, когда при скрупулезном исследовании большого числа срезов некрозы в них не найдены (не только казеозный, но и фибриноидный, памятуя о том, что воспалительный процесс при саркоидозе носит исключительно продуктивный характер), тогда как при столь же скрупулезной бактериоскопии кислотоустойчивые микобактерии не выявлены. В то же время при окраске по Цилю—Нельсену необходимо убедиться в отсутствии у данного больного не только палочковидных микробных тел, но и кокковидных, мелкозернистых и других форм, какими бы причудливыми они ни представлялись.

Значение ИГХ-методов в данной ситуации трудно переоценить. При окраске по Цилю—Нельсену в гранулемах обнаруживаются, строго говоря, кислотоустойчивые микроорганизмы. Помимо МБТ, это могут быть и атипичные патогенные микобактерии, которые в последние годы все шире распространяются в окружающей среде [13]. ИГХ-исследование дает возможность отличить возбудителя туберкулеза от микобактерий других видов.

Изменчивость (*resp.* полиморфизм) есть исконное свойство МБТ, известное уже И.И. Мечникову [3]. Наряду с типичными палочками микробиологами описаны причудливо ветвящиеся образования, зернистые палочки, разрозненные осколки, зерна и т. п. Этот полиморфизм — нормальное явление, а отнюдь не дегенеративные изменения микробов. В патологоанатомических исследованиях изменчивость МБТ освещается слишком скупо, и ей не придается должного значения. Это принижает роль бактериоскопии в диагностике, в т. ч. в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза, когда, например, присутствие в гистологических препаратах зернистых форм игнорируется или же рассматривается как

феномен заднего плана, для диагностики несущественный. А между тем нет ни малейших оснований усомниться в том, что одно из своих кардинальных свойств — изменчивость МБТ — сохраняется и в организме больного, оставаясь жизнеспособными даже в неблагоприятном микроокружении, например, в условиях агрессивной химиотерапии.

Отсюда следует, что наличие в срезах кислотоустойчивых микробных тел любой неправильной формы, а не только характерных палочковидных, имеет решающее значение в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза.

Клинико-анатомические корреляции

Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза, оставаясь и сейчас одной из сложнейших проблем пульмонологии, находит существенную опору в результатах морфологического исследования. Квинтэссенцией последнего является констатация того, что в легких, ЛУ и других органах имеется характерная гранулематозная реакция. Проводя ее микроскопическую оценку, патологоанатом оказывается в двойственной ситуации.

И при туберкулезе, и при саркоидозе речь идет о своеобразном продуктивном воспалении, лишенном каких-либо специфических черт, которые позволили бы успешно провести дифференциальную диагностику. А.И. Абрикосов [14] так описывает морфологические особенности этого воспаления: «Микроскопически видны обширные светлые поля из эпителиоидных клеток, часто сливающихся друг с другом; среди эпителиоидных клеток изредка встречаются лангхансовы гигантские клетки. Эта форма нередко обнаруживает мало склонности к творожистому перерождению, железы годами постепенно увеличиваются, ... при этом эпителиоидные клетки начинают приобретать веретенообразную форму и на периферии эпителиоидных полей или по периферии всей железы проявляют фибробластическую функцию».

В этом описании безоговорочно угадывается микроскопическая картина саркоидоза. Между тем А.И. Абрикосов имеет в виду нечто иное, а именно — одну из форм туберкулезного лимфаденита — туберкулезную крупноклеточную (циглеровскую) гиперплазию.

Таким образом, на основании простого микроскопического исследования трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза кажутся порой непреодолимыми и в качестве *ultima ratio* в этих случаях рекомендуется даже диагностика *ex juvantibus*. Коль скоро в результате проведения специфической противотуберкулезной терапии наблюдается положительная динамика, допускается, что речь идет о туберкулезе, в противном же случае диагностируется саркоидоз.

Такая постановка вопроса кажется предосудительной в принципе. Она правомерна лишь до тех пор, пока не будет исчерпан весь арсенал гистологических методов, что, очевидно, не сводится к простым окраскам гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и т. п.,

традиционно используемым в повседневной патологоанатомической практике. Показано, что в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза решающую роль играют бактериоскопия и ИГХ-метод. Закрывая на это глаза, патологоанатом вступает в конфликт со здравым смыслом и делает рискованный шаг на пути к ложноположительной диагностике саркоидоза.

Можно ли рассматривать отсутствие положительной динамики при проведении специфической химиотерапии веским основанием для безоговорочной диагностики именно саркоидоза, а не туберкулеза? Ответ, вне всякого сомнения, отрицательный.

Клинико-анатомические сопоставления [8] свидетельствуют в пользу того, что при дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза мы имеем дело с особыми формами туберкулеза — первичным прогрессирующим туберкулезом легких взрослых и хроническим милиарным туберкулезом, при которых ведущая роль в патогенезе принадлежит скорее не инфекционному, а аллергическому фактору, что, как правило, упускается из виду. Стандартная диагностика *ex juvantibus*, оторванная от конкретной клинической картины, является, следовательно, еще одним рискованным шагом на пути ложноположительной диагностики саркоидоза.

Заключение

При дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза, подобно решению других сложнейших проблем пульмонологии, не следует жертвовать известными нюансами; в противном случае она становится поверхностной и лишается убедительности. Поскольку одинаковые или сходные друг с другом до малейших деталей эпителиоидноклеточные гранулемы встречаются в легких, ЛУ и других органах при иной патологии, морфологическое исследование, каким бы изощренным оно ни было, не может замыкаться на самом себе. Как писал Д.Д.Плетнев [15], «... больной человек не представляет собой скрытый внутри него патологоанатомический препарат, выявляющийся теми или другими объективными и субъективными признаками: больным является весь человек». Поэтому патологоанатомическое исследование должно стать частью комплексного клинико-морфологического анализа с учетом всей полноты клинической симптоматики, гистологической картины и данных бактериоскопии препаратов, окрашенных по Цилю–Нельсену, о чем свидетельствует многолетний опыт.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- на основании простого микроскопического исследования проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза неразрешима в принципе. Дифференциальная диагностика становится успешной при использовании бактериоскопии и ИГХ;
- отсутствие некрозов и микобактерий в гранулемах играет решающую роль в морфологическом

исследовании, давая основание для диагностики саркоидоза;

- выявление микобактерий в эпителиоидноклеточных гранулемах саркоидного типа является необходимым и достаточным признаком туберкулеза;
- дифференциальная диагностика туберкулеза и саркоидоза является аргументированной лишь при исследовании серии срезов, а не одного наугад выбранного препарата.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Двораковская И.В., Акопов А.Л., Ариэль Б.М. и др. Биопсия в пульмонологии. Библиотека патологоанатома. СПб; 2011.
2. Струков А.И., Кауфман О.Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. М.: Медицина; 1989.
3. Мечников И.И. Лекции о сравнительной патологии воспаления. М.: Изд-во АН СССР; 1951.
4. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов). *Проблемы туберкулеза*. 2003; 6: 51–64.
5. Визель А.А., ред. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: ФЭН; 2004.
6. Двораковская И.В., Ариэль Б.М. Диагностика саркоидоза: пособие для врачей. Библиотека патологоанатома. СПб: ВВМ; 2005.
7. Макарова О.В. Саркоидоз. В кн.: Пальцев М.А., Кактусский Л.В., Зайратьянц О.В., ред. Патологическая анатомия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 149–154.
8. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А. и др. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. *Архив патологии*. 2014; 1: 27–31.
9. Эллиниди В.Н., Ариэль Б.М., Самусенко И.А., Туголукова Л.В. Иммуногистохимический метод в диагностике туберкулеза. *Архив патологии*. 2007; 5: 36–38.
10. Ариэль Б.М. О некоторых еще не использованных возможностях теоретического анализа в морфологии. В кн.: Бехтерева Н.П., ред. Методические вопросы теоретической медицины. Л.: Медицина; 1975: 154–167.
11. Travis W.D., Colby T.V., Koss M.M. et al. Atlas of nontumor pathology. Fasc. 2. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Washington: AFIP; 2002.
12. Струков А.И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. Библиотека патологоанатома. *Научно-практический журнал им. Н.Н.Аничкова*. 2014; вып. 151–152.
13. Mayskaya M.U., Otten T.F., Ariel B.M. et al. Morphological manifestations of the atypical mycobacteriosis caused by nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2014; 44 (2): 131–133.
14. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия: Органы дыхания. М.: Медгиз; 1947.
15. Плетнев Д.Д. Проблема висцероневрозов. *Клиническая медицина*. 1931; 9 (7, 8): 337–344.

Поступила 03.02.16

УДК 616.24-002.28-079.4:616.24-002.5

References

1. Dvorakovskaya I.V., Akopov A.L., Ariel' B.M. et al. Biopsy in Pulmonology. A Pathologist's Library. Saint-Petersburg; 2011 (in Russian).
2. Strukov A.I., Kaufman O.Ya. Granulomatous Inflammation and Granulomatous Disease. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
3. Mechnikov I.I. Lectures on Comparative Pathology of Inflammation. Moscow: Izd-vo AN SSSR; 1951 (in Russian).
4. Borisov S.E., Solov'eva I.P., Evfim'evskiy V.P. et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. A Practical Handbook for Phthisiatricians and Pneumologists. *Problemy tuberkuleza*. 2003; 6: 51–64 (in Russian).
5. Visel A.A., ed. Sarcoidosis: from theory to practice. Kazan': FEN, 2004 (in Russian).
6. Dvorakovskaya I.V., Ariel' B.M..Diagnosis of Sarcoidosis. A Practical Handbook. A Pathologist's Library. Saint-Petersburg: VVN; 2005 (in Russian).
7. Makarova O.V. Sarcoidosis. In: Pal'tsev M.A., Kakturskiy L.V., Zayrat'yants O.V., eds. Pathological Anatomy. A National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 149–154 (in Russian).
8. Dvorakovskaya I.V., Mayskaya M.Yu., Nasyrov R.A. et al. Morphological examination in differentiation of tuberculosis and sarcoidosis. *Arkhiv patologii*. 2014; 1: 27–31 (in Russian).
9. Ellinidi V.N., Ariel' B.M., Samusenko I.A., Tugolukova L.V. Immunohistochemical method for diagnosis of tuberculosis. *Arkhiv patologii*. 2007; 5: 36–38 (in Russian).
10. Ariel' B.M. About unimproved opportunities of theoretical analysis in morphology. In: Bekhtereva N.P., ed. Methodological aspects of theoretical medicine. Leningrad: Meditsina; 1975: 154–167 (in Russian).
11. Travis W.D., Colby T.V., Koss M.M. et al. Atlas of nontumor pathology. Fasc. 2. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Washington: AFIP; 2002.
12. Strukov A.I. Variants of pulmonary tuberculosis from a pathologist's point of view. A Pathologist's Library. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal im. N.N.Anichkova*. 2014; Issue 151–152 (in Russian).
13. Mayskaya M.U., Otten T.F., Ariel B.M. et al. Morphological manifestations of the atypical mycobacteriosis caused by nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2014; 44 (2): 131–133.
14. Abrikosov A.I. Special Pathology: Respiratory System. Moscow: Medgiz; 1947 (in Russian).
15. Pletnev D.D. A problem of visceral neurosis. *Klinicheskaya meditsina*. 1931; 9 (7, 8): 337–344 (in Russian).

Received February 03, 2016

UDC 616.24-002.28-079.4:616.24-002.5

Информация об авторах

Ариэль Борис Михайлович – д. м. н., профессор, председатель консультативно-методического экспертного совета патологоанатомической службы Санкт-Петербурга при СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро»; тел. (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru
 Двораковская Иветта Владиславовна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-78-90; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru
 Зильбер Эльмира Курбановна – д. м. н., зам. директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (921) 099-27-67; e-mail: zilber@spbniif.ru
 Майская Марина Юрьевна – к. м. н., заведующая патологоанатомическим отделением СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»; тел.: (812) 555-12-73; e-mail: marmay@yandex.ru
 Ковальский Георгий Борисович – д. м. н., профессор, начальник СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро»; тел.: (812) 338-48-60; e-mail: gpab@list.ru

Author information

Ariel' Boris Mikhaylovich, MD, Professor, Chief of Council Board of Saint-Petersburg Pathological Service in Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru
 Dvorakovskaya Ivetta Vladislavovna, MD, Chief Scientist at Laboratory of Pathomorphology, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-90; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru
 Zil'ber El'mira Kurbanovna, MD, Deputy Director for Science, Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 099-27-67; e-mail: zilber@spbniif.ru
 Mayskaya Marina Yur'evna, PhD, Head of Pathological Department of Saint-Petersburg «Elizavetskaya bol'nitsa» City State Hospital; tel.: (812) 555-12-73; e-mail: marmay@yandex.ru
 Koval'skiy Georgiy Borisovich, MD, Professor, Head of Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 338-48-60; e-mail: gpab@list.ru

Анализ эффективности применения преднизолона у больных саркоидозом органов дыхания: результаты ретроспективного наблюдения

И.Ю.Визель, А.А.Визель

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

Резюме

Оценена эффективность и безопасность применения системных глюкокортикостероидов (сГКС) в условиях реальной клинической практики. *Материалы и методы.* По результатам ретроспективного анализа данных больных саркоидозом ($n = 245$: 166 женщин и 79 мужчин; средний возраст — $44,9 \pm 0,8$ года), посещавших пульмонолога в период 2000–2015 гг., гистологически верифицировано 74,7 % случаев заболевания. *Результаты.* При терапии преднизолоном состояние и объективные показатели больных саркоидозом улучшились в 90,2 % случаев, однако в 55,9 % случаев после завершения лечения развились рецидивы. Применение сГКС в течение 3 мес. не приводило к полной ремиссии процесса. Даже при адекватных дозировке и длительности применения преднизолона в 8,8 % случаев развилась IV стадия саркоидоза, а рецидивы по окончании гормональной терапии отмечены у 56,8 % больных. Достижение ремиссии легочного процесса не всегда сопровождалось ремиссией процесса в других органах. В отдельных случаях применение сГКС приводило к формированию сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии. *Заключение.* При саркоидозе сГКС следует назначать в качестве препаратов 1-й линии только больным с очевидным прогрессированием процесса любой локализации и при отсутствии противопоказаний к стероидной терапии.

Ключевые слова: саркоидоз, лечение, преднизолон.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-316-322

Efficacy of prednisolone in patients with pulmonary sarcoidosis: results of a retrospective study

I. Yu. Vizel', A. A. Vizel'

Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 49, Butlerova str., Kazan', 420012, Tatarstan Republik, Russia

Summary

The purpose of the study was to evaluate efficacy and safety of systemic corticosteroids (SCS) in 245 patients with sarcoidosis in a real clinical practice. *Methods.* This was a retrospective analysis of outpatients with pulmonary sarcoidosis who visited a pulmonologist in 2000 to 2015. The analysis involved 166 females and 79 males, mean age, 44.9 ± 0.8 years. The diagnosis was verified by biopsy in 74.7% of cases. *Results.* Prednisolone improved symptoms and objective parameters of sarcoidosis in 90.2% of cases; 55.9% patients had a relapse after treatment. Three-month treatment with SCS was not associated with complete regression of the disease. The stage IV sarcoidosis developed in 8.8% of the patients despite the adequate dose of prednisolone and duration of the treatment; 56.8% of the patients had a relapse at the end of the therapy. Achieving remission of pulmonary disease was not always associated with remission in other involved organs. In some cases, treatment with SCS was complicated by type 2 diabetes mellitus or hypertension. *Conclusion.* GCS should be prescribed as the first-line therapy only to patients with progressive course of pulmonary sarcoidosis or with involvement of other organs and after assessment of contraindications to this therapy.

Key words: sarcoidosis, treatment, prednisolone.

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием, характеризующимся образованием эпителиоидных неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением с вовлечения различных органов и систем [1, 2]. Современное понимание саркоидоза основано на том, что природа его неизвестна, этиотропной терапии не существует, а лечение направлено на уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и предупреждение необратимого поражения того или иного органа [3]. Назначение оральных системных глюкокортикостероидов (сГКС) рекомендовано в качестве стартовой терапии больным с прогрессированием процесса и полиорганным поражением [1–3]. Однако до настоящего времени точное определение начальной дозы сГКС, время, когда следует снижать дозу и когда терапию завершать, отсутствуют, кроме того, применение сГКС часто сопровождается нежелательными реакциями, имеются противопоказания к их применению [3, 4].

Целью настоящего исследования явился ретроспективный анализ эффективности применения сГКС при саркоидозе в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Больным саркоидозом ($n = 245$: 166 женщин и 79 мужчин; средний возраст — $44,9 \pm 0,8$ года; медиана — возраста — 46 лет (15–74 года); 88,6 % — моложе 60 лет) в период с мая 2000 по октябрь 2015 г. был назначен преднизолон *per os*. У 74,7 % пациентов диагноз был гистологически подтвержден. Всем больным проведены клиническое обследование, клинический анализ крови, оценка активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), концентрации кальция крови общего периферической крови. По результатам бактериоскопии и посева мокроты на кислотоупорные палочки получен отрицательный ответ. Спирометрия форсированного вы-

доха и оценка насыщения крови кислородом (SaO_2) выполнены на аппарате *MiniSpir* (MIR, Италия), оценка диффузионной способности легких (DL_{CO}) — на аппарате *MasterLab* (Erich Jaeger, Германия). Рентгенограммы и рентгеновские компьютерные томограммы высокого разрешения (ПКТВР) проводились в лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства пациентов. Результаты всех исследований были собраны в базе данных для последующей обработки в программе SPSS.

Результаты и обсуждение

На момент начала лечения преднизолоном лучевые стадии саркоидоза были распределены следующим образом: стадия 0 — у 0,4 %, стадия I — у 13,9 %, стадия II — у 71,0 %, стадия III — у 10,2 % и стадия IV — у 4,5 % пациентов. В 17,6 % случаев установлен синдром Лефгрена. У 16 (6,5 %) больных саркоидозом страдали ближайшие родственники. У 26 (10,6 %) больных имел место саркоидоз кожи, у 20 (8,2 %) — саркоидоз периферических лимфатических узлов, в 6 (2,4 %) случаях (вероятно) — поражение сердца саркоидозом (биопсия сердца не проводилась), в 1 (0,4 %) — поражение центральной нервной системы, в 11 (4,5 %) — периферическая нейропатия, в 6 (2,4 %) — паралич Белла. У 35,1 % больных отмечен суставной синдром.

При ультразвуковом и лучевом исследовании у 41 (16,7 %) пациента описана спленомегалия, у 6 (2,4 %) — плотные очаги в ткани селезенки, в 1 случае — саркоидоз селезенки, у 1 — гиперспленизм.

Реакция Манту (2ТЕ РРД-Л) была положительной только в 6,1 % случаев. Диаскин-тест был проведен 60 больным, во всех случаях он был отрицательным. У 64,5 % больных отмечены следующие сопутствующие заболевания: аллергические реакции (41,6 %), гипертоническая болезнь (28,6 %), сахарный диабет 2-го типа (СД2) (0,4 %), бронхиальная астма (4,1 %), псориаз (1,2 %), хроническая обструктивная болезнь легких (4,1 %).

Преднизолон был назначен в течение 1-го года наблюдения 75,9 % больным; 80 % прошли 1 курс сГКС, 14,3 % — 2 курса, 3,7 % — 3 курса, 2 % — 2 курса сГКС. Начальная доза варьировалась от 10 до 90 мг в сутки (высокие дозы получали только пациенты с тяжелым полиорганным поражением), среднее значение суточной начальной дозы составляло $28,7 \pm 0,6$ мг (медиана — 30 мг). Стартовая доза сохранялась от 1 до 3 мес., а затем ступенчато снижалась до отмены (за исключением ситуаций с развитием нежелательных реакций либо отказа от приема гормонов пациентами). Длительность применения сГКС очень широко варьировалась — от 1 до 77 мес. (в 93,9 % случаев не превышала 2 лет; среднее значение $10,3 \pm 0,6$ мес.; медиана — 9 мес.). Время от выявления саркоидоза до начала стероидной терапии также было вариabельным — от 0 (с момента выявления) до 12 лет. В 52,7 % случаев сГКС назначались в первые 3 мес. с момента выявления, только 40,4 %

больным гормоны были назначены позднее чем через 6 мес. с момента выявления.

У 90,2 % получавших сГКС больных саркоидозом достигнуто улучшение состояния на разных сроках. Однако при детальном анализе установлено, что в 55,9 % случаев после полученной положительной динамики и отмены преднизолона наступил рецидив. Еще у 15,1 % пациентов преднизолон был эффективен, но побочные реакции не позволили провести запланированный курс терапии. В 19,2 % случаев сГКС переносился хорошо и дал положительный эффект без последующего рецидива. В 5 (2 %) случаях саркоидоз прогрессировал на фоне применения сГКС, еще в 19 (7,8 %) случаях динамика на фоне лечения отсутствовала, но и серьезных нежелательных явлений не отмечено.

Неоднородность выборки больных из реальной практики, получавших сГКС по дозам, срокам наблюдения и срокам терапии привели к необходимости разделения всего пула больных, получавших сГКС, и обработки данные по подгруппам:

- все больные, у которых итогом применения сГКС стал переход в лучевую стадию 0;
- для оценки раннего ответа на гормональную терапию получавшие сГКС до 3 мес.;
- для оценки законченного курса гормональной терапии получавшие сГКС от 9 до 18 мес.

Оценка состояния больных, у которых после курса лечения преднизолоном была достигнута лучевая стадия 0

Среди случаев применения преднизолона *per os* ($n = 245$) по завершении 1-го курса переход в лучевую стадию 0 был отмечен только у 20 пациентов (14 женщин и 6 мужчин; средний возраст $45,6 \pm 2,2$ года (24–61 год); медиана — 46 лет). На момент назначения сГКС у 4 (20 %) пациентов установлена стадия I, у 15 (75 %) — II, у 1 (5 %) — III. У 3 (15 %) отмечен синдром Лефгрена. В 75 % случаев диагноз подтвержден гистологически. Никогда не курили 85 % из них, 5 % — прекратили курить, 10 % курили на момент исследования. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) в среднем составила $93,2 \pm 4,7$ % долж. (медиана — 99,1 % долж.; 56,5–126,2 % долж.), у 75 % больных ФЖЕЛ составила ≥ 80 % долж., объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ_1) — $90,1 \pm 4,5$ % (медиана — 93,7 % долж.; 48–130,7 % долж.); у 70 % больных ОФВ_1 составил > 80 % долж., SaO_2 — $96,4 \pm 0,3$ % (медиана — 96,5 % долж.; 94–99 %); у 90 % больных SaO_2 составила > 95 %).

Стартовая доза преднизолона варьировалась от 10 до 90 мг в сутки (доза 90 мг назначена 1 больному с полиорганным поражением, у остальных не превышала 45 мг). Средняя начальная доза была $28,3 \pm 3,7$ мг (медиана — 25 мг). Продолжительность терапии составляла от 3 до 12 мес. (3 мес. — только у 1 пациента), в среднем $9,05 \pm 0,62$ мес., медиана — 9 мес.

На момент перехода в лучевую стадию 0 у всех пациентов ($n = 20$) отмечено улучшение состояния, при этом 9 (45 %) считали себя полностью здоровыми. Параметры спирометрии улучшились у 55 %

больных, не изменились – у 25 %, стали хуже – у 20 %. У 17 пациентов ФЖЕЛ составила $> 80 \%$ долж. Следует отметить, что переход в лучевую стадию 0 не означал полной ремиссии саркоидоза, поскольку в 15 % случаев у этих больных сохранялись внелегочные проявления заболевания. Рецидив в течение 1 года после завершения курса сГКС отмечен только у 3 больных.

Динамика ряда клинических, лабораторных и функциональных данных в этой подгруппе пациентов представлена в табл. 1.

Оценка клинических, лабораторных и инструментальных данных больных саркоидозом, получавших преднизолон первые 3 мес.

Больные саркоидозом ($n = 128$; 83 женщины, 45 мужчин), получавшие сГКС в течение ≥ 9 мес., обследованы в исходном состоянии и спустя 3 мес. от начала приема преднизолона (внутри от 15 до 40 мг в сутки). Средний возраст больных составил $44,9 \pm 1,1$ года (от 15 до 74 лет; медиана – 45,5 года). У 12,4 % была I стадия саркоидоза, у 73,6 % – II, у 9,3 % – III, у 4,7 % – IV. Спустя 3 мес. достоверного изменения в лучевых стадиях не произошло. Частота синдрома Лефгрена снизилась с 17,8 до 10,1 %. Частота субъективной оценки собственного состояния, лучевой картины и данных спирометрии у больных саркоидозом, получавших преднизолон первые 3 мес., отражена на рис. 1. Все 3 критерия улучшились у каждого 2-го больного, а отрицательная динамика – только у каждого 10-го.

Сравнение средних значений параметров функции дыхания, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и лабораторных исследований у больных саркоидозом в исходном состоянии и после 3-месячного курса лечения предни-

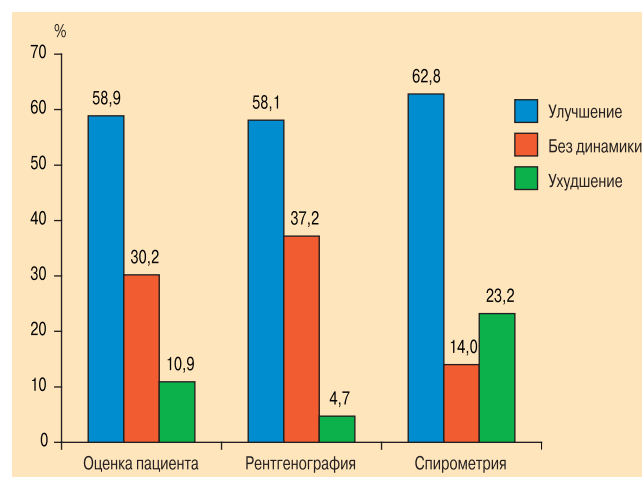


Рис. 1. Частота изменений общего состояния, лучевой картины и данных спирометрии у больных саркоидозом, получавших преднизолон первые 3 мес.

Figure 1. Change in symptoms, radiological data and spirometry data in patients with sarcoidosis treated with prednisolone during the first 3 month of the disease

золоном представлены в табл. 2. Доля пациентов с нормальными значениями ФЖЕЛ увеличилась незначительно – с 67,5 до 79,7 % ($\chi^2 - 3,23$; d. f. – 1; $p > 0,05$). Динамика диффузионной способности легких была незначимой. Доля больных со сниженной SaO_2 уменьшилась с 10,9 до 2,3 % ($p < 0,01$). Частота повышения АД ≥ 140 мм рт. ст. была 18,6 %, а стала 27,9 % ($p > 0,05$). У 2 больных на 3-м месяце гормональной терапии выявлен СД2.

Среди лабораторных показателей произошло достоверное снижение СОЭ, при этом доля больных с превышением нормального значения этого показателя снизилась в 2 раза – с 46,6 до 22,3 % ($\chi^2 - 12,03$; d. f. – 1; $p < 0,001$). Средняя величина количества

Таблица 1
Сравнение клинических, функциональных и лабораторных параметров у больных саркоидозом ($n = 20$) в исходном состоянии и после курса лечения преднизолоном, приведшего к нормализации лучевой картины; критерий Стьюдента для сравнения частот явлений и для попарно связанных вариантов

Table 1
Comparison of clinical, laboratory and functional parameters in patients with sarcoidosis ($n = 20$) at baseline and after treatment with prednisolone resulting in radiological improvement (Student's t-test for frequency comparisons and for paired samples was used)

Параметр	Исходные данные	При достижении стадии 0 после курса сГКС	p
Жесткое дыхание, %	70	45	$> 0,1$
Сухие хрипы, %	5	0	–
Суставной синдром, %	25	10	$> 0,1$
Внелегочный саркоидоз, %	25	15	$> 0,1$
ФЖЕЛ $< 80 \%$ долж.	25	15	$> 0,1$
ФЖЕЛ, л	$3,62 \pm 0,30$	$3,83 \pm 0,31$	0,052
ОФВ ₁ , л	$2,84 \pm 0,23$	$3,03 \pm 0,23$	$< 0,05$
МОС ₇₅ , л / с	$1,39 \pm 0,19$	$1,29 \pm 0,12$	$> 0,1$
SaO_2 , %	$96,4 \pm 0,27$	$96,9 \pm 0,20$	$> 0,1$
СОЭ, мм / ч	$20,2 \pm 2,9$	$12,9 \pm 1,7$	0,01
Нейтрофилы, %	$65,8 \pm 2,5$	$56,3 \pm 2,1$	$< 0,01$
Лимфоциты, %	$25,0 \pm 2,1$	$35,0 \pm 1,8$	0,001
Лимфопения, %	35	5	$< 0,05$
Индекс Кребса	$3,49 \pm 0,71$	$1,72 \pm 0,14$	$< 0,01$
АЛТ, ед. / л	$26,4 \pm 5,6$	$20,3 \pm 3,4$	$> 0,1$

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; МОС – максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25–75 % ФЖЕЛ.

Таблица 2

Сравнение средних значений параметров функции дыхания, АД, ЧСС и лабораторных исследований у больных саркоидозом ($n = 128$) в исходном состоянии и после 3-месячного курса лечения преднизолоном; критерий Стьюдента для попарно связанных вариантов

Table 2

Comparison of mean values of lung function, arterial blood pressure, heart beat rate, and laboratory parameters in patients with sarcoidosis ($n = 128$) at baseline and after 3-month therapy with prednisolone (Student's t -test for paired samples was used)

Параметр	Исходные данные	Через 3 мес. терапии сГКС	p
ИМТ, кг / м ²	21,60 ± 0,29	29,72 ± 0,49	< 0,001
ФЖЕЛ, л	3,36 ± 0,11	3,57 ± 0,11	< 0,001
ОФВ ₁ , л	2,60 ± 0,09	2,79 ± 0,09	< 0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	77,6 ± 1,0	78,3 ± 0,9	> 0,1
ПСВ, л / с	6,88 ± 0,24	7,24 ± 0,25	< 0,01
SaO ₂ , %	95,87 ± 0,15	96,43 ± 0,09	< 0,001
DL _{CO} , % _{доп.}	82,4 ± 4,7	83,6 ± 4,8	> 0,1
САД, мм рт. ст.	122,2 ± 1,5	127,1 ± 1,6	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	78,5 ± 0,9	81,8 ± 0,9	< 0,001
ЧСС в минуту	82,8 ± 1,0	81,7 ± 1,0	> 0,1
Гемоглобин, г / л	133,6 ± 1,5	132,4 ± 1,6	> 0,1
СОЭ, мм / ч	17,16 ± 1,22	11,33 ± 0,84	< 0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ / л	6,36 ± 0,21	6,83 ± 0,22	< 0,05
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,48 ± 0,26	2,34 ± 0,24	> 0,1
Сегментоядерные нейтрофилы, %	61,23 ± 0,85	59,65 ± 1,01	> 0,1
Всего нейтрофилов, %	63,71 ± 0,85	61,97 ± 1,01	> 0,1
Эозинофилы, %	2,46 ± 0,21	1,41 ± 0,14	< 0,01
Лимфоциты, %	26,55 ± 0,72	30,02 ± 0,96	< 0,01
Моноциты, %	7,07 ± 0,39	6,41 ± 0,36	0,15
Индекс Кребса, н / л	2,77 ± 0,17	2,47 ± 0,16	0,17
Тромбоциты, 10 ⁹ / л	239,2 ± 14,3	243,3 ± 15,3	> 0,1
Кальций крови общий, ммоль / л	2,39 ± 0,03	2,36 ± 0,04	> 0,1
АЛТ, ед. / л	29,15 ± 2,97	23,17 ± 2,01	< 0,05
АСТ, ед. / л	26,89 ± 2,12	20,89 ± 1,39	< 0,05
Коэффициент де Ритиса	1,02 ± 0,07	1,04 ± 0,08	> 0,1

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ПСВ – пиковая скорость выдоха; САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД.

лейкоцитов периферической крови достоверно увеличилась, доля пациентов с лейкоцитозом возросла с 4,9 до 13,6 % ($p < 0,05$). Доля пациентов с лимфопенией уменьшилась с 13,3 до 7,1 %. Отмечена тенденция к снижению индекса Кребса.

Оценка эффективности применения преднизолона у больных саркоидозом в течение 9–18 мес. при начальной дозе 20–40 мг в сутки

Оценен эффект лечения больных саркоидозом ($n = 147$: 99 женщин и 48 мужчин; средний возраст – 44,27 ± 0,98 года; от 15 до 74 лет, медиана – 46 лет) преднизолоном *per os* в течение 9–18 мес. при начальной дозе 20–40 мг в сутки с последующим снижением. У 77,6 % больных диагноз был подтвержден гистологически.

Распределение лучевых стадий саркоидоза до и после курса лечения преднизолоном представлено на рис. 2. Полная нормализация лучевой картины произошла только в 10,2 % случаев ($p < 0,01$), доля стадий I и III не изменилась, достоверно уменьшилась доля стадии II ($p < 0,05$), однако была тенденция к увеличению доли больных со стадией IV. Частота синдрома Леффрэнга уменьшилась с 10,9 до 2,7 % ($p < 0,01$).

Частота субъективной оценки собственного состояния, лучевой картины и данных спирометрии у больных саркоидозом, получавших курс преднизолона, отражена на рис. 3. Чаще всего (56,2 %) к концу курса терапии сГКС улучшалась функция дыхания.

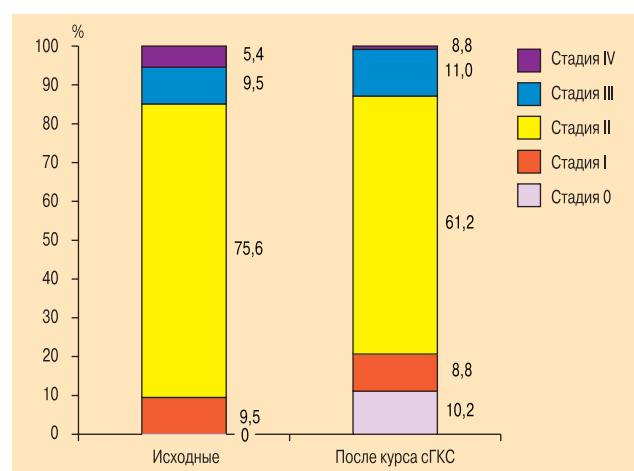


Рис. 2. Распределение лучевых стадий саркоидоза до и после курса лечения преднизолоном ($n = 147$)
Figure 2. Radiological staging of sarcoidosis before and after treatment with prednisolone ($n = 147$)

Слабость, утомляемость, снижение трудоспособности снизились с 71,4 до 44,2 % ($\chi^2 = 14,7$; d. f. — 1; $p < 0,001$). Столь же выраженно снизилась частота жалоб на боль и дискомфорт в грудной клетке — с 23,8 до 7,5 % ($p < 0,001$). Доля пациентов с нормальной температурой тела увеличилась с 68,7 до 93,2 % ($p < 0,001$), снизились частота кашля с 51 до 32,7 % ($p < 0,001$) и случаи узловой эритемы — с 12,2 до 2,7 % ($p < 0,001$).

Несмотря на проведенный курс лечения сГКС, не снизилась частота внелегочных проявлений саркоидоза — суставного синдрома, поражения глаз, нервной системы, слюнных желез и периферических лимфатических узлов и селезенки.

Сравнение средних значений параметров функции дыхания, АД, ЧСС и лабораторных исследований у больных саркоидозом в исходном состоянии и после курса лечения преднизолоном представлены в табл. 3.

Доля больных со снижением ФЖЕЛ < 80 % долж. уменьшилась с 33,1 до 19,2 % ($p < 0,01$), а со значениями $\text{SaO}_2 < 95$ % — с 7,5 до 2,7 % ($p > 0,05$). Частота

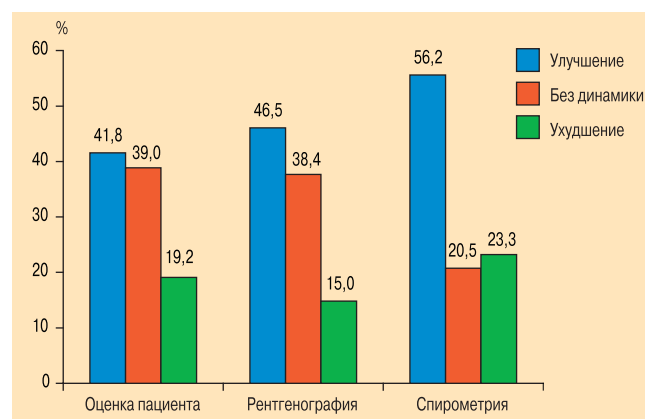


Рис. 3. Частота изменений общего состояния, лучевой картины и данных спирометрии у больных саркоидозом, получавших курс лечения преднизолоном

Figure 3. Change in symptoms, radiological data and spirometry data in patients with sarcoidosis treated with prednisolone

повышения АД ≥ 140 мм рт. ст. была 23,3 %, а стала 30,8 %. СД2 в начале лечения отмечен у 0,7 % больных, а по окончании терапии — у 2,1 %.

Таблица 3

Сравнение средних значений параметров функции дыхания, АД, ЧСС и лабораторных исследований у больных саркоидозом ($n = 147$) в исходном состоянии и после курса (9–18 мес.) лечения преднизолоном; критерий Стьюдента для попарно связанных вариантов

Table 3

Comparison of mean values of lung function, arterial blood pressure, heart beat rate, and laboratory parameters in patients with sarcoidosis ($n = 147$) at baseline and after 9 to 18 month therapy with prednisolone (Student's t-test for paired samples was used)

Параметр	Исходные данные	После курса сГКС	p
ИМТ, кг / м ²	25,74 ± 0,44	26,37 ± 0,46	< 0,001
ФЖЕЛ, л	3,33 ± 0,09	3,52 ± 0,10	< 0,001
ОФВ ₁ , л	2,60 ± 0,08	2,75 ± 0,08	< 0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	78,4 ± 0,9	78,8 ± 0,08	> 0,1
ПСВ, л / с	6,85 ± 0,21	7,19 ± 0,20	< 0,01
МОС ₂₅ , л / с	5,55 ± 0,19	5,80 ± 0,19	< 0,05
МОС ₅₀ , л / с	3,09 ± 0,13	3,28 ± 0,13	> 0,1
МОС ₇₅ , л / с	1,18 ± 0,06	1,18 ± 0,05	> 0,1
СОС _{25–75} , л / с	2,69 ± 0,11	2,77 ± 0,11	> 0,1
SaO ₂ , %	96,29 ± 0,11	96,70 ± 0,11	< 0,01
DL _{CO} , % долж.	84,1 ± 5,4	86,8 ± 5,4	> 0,1
САД, мм рт. ст.	124,5 ± 1,5	127,8 ± 1,5	< 0,05
ДАД, мм рт. ст.	79,5 ± 0,9	82,2 ± 0,9	< 0,01
ЧСС в минуту	83,2 ± 0,9	82,1 ± 0,9	> 0,1
Гемоглобин, г / л	117,1 ± 4,1	120,6 ± 3,9	> 0,1
СОЭ, мм / ч	16,51 ± 1,09	11,85 ± 0,79	< 0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ / л	6,60 ± 0,19	6,47 ± 0,23	> 0,1
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,43 ± 0,33	2,21 ± 0,25	> 0,05
Сегментоядерные нейтрофилы, %	61,47 ± 0,83	58,81 ± 0,83	< 0,05
Всего нейтрофилов, %	63,90 ± 0,82	61,02 ± 0,83	< 0,01
Эозинофилы, %	2,63 ± 0,21	2,02 ± 0,19	< 0,01
Лимфоциты, %	26,37 ± 0,76	30,02 ± 0,81	< 0,001
Моноциты, %	6,90 ± 0,32	7,01 ± 0,35	> 0,1
Индекс Кребса, н / л	2,99 ± 0,19	2,40 ± 0,12	< 0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ / л	254,3 ± 11,1	234,9 ± 8,6	< 0,05
Кальций крови общий, ммоль / л	2,43 ± 0,05	2,34 ± 0,03	0,146
АЛТ, ед. / л	25,56 ± 1,65	28,51 ± 3,10	> 0,1
АСТ, ед. / л	26,32 ± 1,21	27,31 ± 2,09	> 0,1
Коэффициент де Ритиса	1,18 ± 0,07	1,07 ± 0,04	> 0,1

Примечание: СОС_{25–75} — средняя объемная скорость выдоха, определяемая в процессе выдоха от 25 до 75 % ФЖЕЛ выдоха.

Доля больных с превышением нормального значения СОЭ снизилась в > 2 раза — с 43,9 до 23,6 % ($\chi^2 = 8,33$; d. f. — 1; $p < 0,001$). Доля пациентов с лимфопенией уменьшилась в 2 раза — с 19,0 до 8,1 % ($p < 0,01$), индекс Кребса снизился достоверно. Среди этой группы больных, получавших достаточный по длительности и дозировкам курс сГКС, частота рецидивов при последующем наблюдении составила 56,8 %.

Успешное применение сГКС при саркоидозе проиллюстрировано следующим клиническим наблюдением.

Клиническое наблюдение

Больной К. 41 года, рабочий, выявлен во время прохождения флюорографии и госпитализирован в противотуберкулезный диспансер с диагнозом: «диссеминированный туберкулез легких, IА, МБТ (—)», где в течение 2 мес. получал рифампицин и этамбутол, без клинического эффекта. Проведена диагностическая бронхоскопия с взятием аспирата, в котором обнаружены скопления эпителиоидных клеток. Установлен клинический диагноз: саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и легких, лучевая стадия II (рис. 4 А). Назначен преднизолон в суточной дозе 25 мг *per os* и витамин Е по 200 мг 2 раза в день в виде капсул с масляным раствором. Спустя 3 мес. констатирована положительная динамика и доза преднизолона снижена до 15 мг в сутки, а к 6-му месяцу — до 10 мг в сутки. Результат приема преднизолона в течение 1 года и 3 мес. (см. рис. 4 В). Достигнута выраженная положительная лучевая динамика, которая выражалась в значительном уменьшении площади диссеминации и размеров ВГЛУ. Состояние вентиляционной способности легких, DL_{CO} и SaO_2 оставались нормальными к концу стероидной терапии. Существенных изменений в гемограмме не отмечено, индекс Кребса снизился. ЧСС снизилось до нормы, а АД увеличилось и достигло пограничных значений. Больному рекомендован дальнейший прием витамина Е и ингаляции будесонида. Через 1 год наступила полная нормализация лучевой картины и лечение было завершено.

Заключение

По результатам исследования показано, что при терапии преднизолоном состояние больных саркоидозом

улучшалось в 90,2 % случаев, однако у 55,9 % пациентов после завершения лечения развились рецидивы. Для достижения ремиссии длительность применения сГКС в течение 3 мес. была недостаточной. Даже при адекватных дозировке и длительности применения преднизолона в 8,8 % развилась IV стадия саркоидоза, а рецидивы по окончании гормональной терапии были отмечены в 56,8 % случаев. Отмечено, что достижение ремиссии легочного процесса не всегда сопровождалось ремиссией процесса в других органах. В отдельных случаях применение сГКС приводило к формированию СД2 и артериальной гипертонии.

По результатам ретроспективных исследований показано, что у больных саркоидозом, получавших большие дозы сГКС, отмечено большее количество внеплановых визитов в отделения неотложной помощи как в связи с саркоидозом, так и вследствие инфекционных осложнений и сердечно-сосудистой патологии [5].

По результатам ранее проведенного отечественного мультицентрового исследования у получавших сГКС установлен худший 10-летний прогноз течения саркоидоза, чем при других вариантах лечения или активном наблюдении [6]. Таким образом, отношение к сГКС при саркоидозе как к универсальному эффективному средству в лечении саркоидоза должен сменить взвешенный подход: сГКС как препараты 1-й линии при саркоидозе следует назначать только больным с очевидным прогрессированием процесса любой локализации и при отсутствии противопоказаний к стероидной терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

А	В
ФЖЕЛ = 120,5 % _{долж.} , ОФВ ₁ = 119,9 % _{долж.}	ФЖЕЛ = 112,0 % _{долж.} , ОФВ ₁ = 123,0 % _{долж.}
DL_{CO} = 135 % _{долж.} , SaO_2 = 96 %	DL_{CO} = 138 % _{долж.} , SaO_2 = 96 %
СОЭ – 13 мм / ч, лейкоциты – $6,0 \times 10^9$ / л, индекс Кребса – 2,25	СОЭ – 3 мм / ч, лейкоциты – $5,5 \times 10^9$ / л, индекс Кребса – 1,91
АД – 120 / 80 мм рт. ст., ЧСС – 99 в 1 мин	АД – 135 / 90 мм рт. ст., ЧСС – 82 в 1 мин
FVC, 120,5% _{pred.} ; FEV ₁ , 119,9% _{pred.}	FVC, 112,0% _{pred.} ; FEV ₁ , 123,0% _{pred.}
DL_{CO} , 135% _{pred.} ; SaO_2 , 96%	DL_{CO} , 138% _{pred.} ; SaO_2 , 96%
ESR, 13 mm/h, leukocyte number, 6.0×10^9 /L, neutrophil/lymphocyte ratio, 2.25	ESR, 3 mm/h, leukocyte number, 5.5×10^9 /L, neutrophil/lymphocyte ratio, 1.91
BP, 120/80 mm Hg; HR, 99/min	BP, 135/90 mm Hg; HR, 82/min

Рис. 4. РКТВР и данные функциональных и лабораторных исследований больного К. до (А) и после (В) курса преднизолона в сочетании с витамином Е
Figure 4. High-resolution computed tomography, functional and laboratory data of the patient K. before (A) and after (B) treatment with prednisolone and vitamin E
Note. ESR, erythrocyte sedimentation rate; BP, blood pressure; HR, heart rate.

Литература

1. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. *Am. J. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755.
2. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 1: Классификация, этиопатогенез, клиника. *Вестник современной клинической медицины.* 2014; 7 (4): 62–70.
3. Baughman R.P., Lower E.E. Treatment of sarcoidosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49 (1): 79–92.
4. Judson M.A. Corticosteroids in sarcoidosis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2016; 42 (1): 119–135.
5. Ligon C.B., Judson M.A. Impact of systemic corticosteroids on healthcare utilization in patients with sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* 2011; 341 (3): 196–201.
6. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П. и др. Состояние больных саркоидозом исходно и 10 лет спустя при различной тактике их ведения (мультицентровой анализ). *Пульмонология.* 2012; 4: 29–33.

Поступила 01.02.16

УДК 616.24-002.28-085.357.45

References

1. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. Statement on sarcoidosis. *Am. J. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755.
2. Chuchalin A.G., Visel' A.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnosis and Treatment of Sarcoidosis: Summary of Federal Consensus Guidelines. Part I. Classification, etiology,

pathogenesis, clinical signs. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2014; 7 (4): 62–70 (in Russian).

3. Baughman R.P., Lower E.E. Treatment of sarcoidosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49 (1): 79–92.
4. Judson M.A. Corticosteroids in sarcoidosis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2016; 42 (1): 119–135.
5. Ligon C.B., Judson M.A. Impact of systemic corticosteroids on healthcare utilization in patients with sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* 2011; 341 (3): 196–201.
6. Visel' I.Yu., Shmelev E.I., Baranova O.P. et al. Status of sarcoidosis patients at baseline and in 10 years under different management strategy (multicenter analysis). *Pul'monologiya.* 2012; 4: 29–33 (in Russian).

Received February 01, 2016

UDC 616.24-002.28-085.357.45

Информация об авторах

Визель Ирина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: tatpulmo@mail.ru
Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Author information

Vizel' Irina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: tatpulmo@mail.ru
Vizel' Aleksandr Andreevich, MD, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia

Опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта (Даксас) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом

Г.Л.Игнатова, Е.В.Блинова, М.С.Бельснер, И.В.Гребнева

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России: 454096, Челябинск, ул. Воровского, 64

Резюме

Цель. Изучение эффективности и безопасности применения препарата рофлумиласт (Даксас) в дозе 500 мг в сутки у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и метаболическим синдромом (МС) в дополнение к базисной терапии. **Материалы и методы.** В Городском консультативно-диагностическом центре для больных пульмонологического профиля при ГБУЗ «Областная клиническая больница № 4» (Челябинск) проведено комплексное клиничко-функциональное исследование среди пациентов мужского пола ($n = 42$) с ХОБЛ III–IV степени в сочетании с МС и частыми обострениями ХОБЛ (≥ 2 раз в год). **Результаты.** Применение рофлумиласта у пациентов с ХОБЛ и МС сопровождается улучшением клинических, лабораторных и функциональных показателей и снижением частоты обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром, обострения, рофлумиласт.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-323-327

An experience of therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome with selective phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast

G.L.Ignatova, E.V.Blinova, M.S.Bel'sner, I.V.Grebneva

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

Summary

The aim of this study was to evaluate clinical efficacy and safety of selective phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast in patients with COPD and metabolic syndrome. **Methods.** In this prospective study, patients with stage III – IV COPD, frequent exacerbation phenotype (≥ 2 per a year) and metabolic syndrome ($n = 42$) were treated with roflumilast (Daxas) 500 mg q.d. additionally to the basic therapy for 12 months. Clinical investigation, mMRC scale and CAT questionnaire, pulse oxymetry, spirometry, 6-min walking test, measurement of glucose, lipids and C-reactive protein in blood were used in all patients. **Results.** Exacerbation rate decreased in patients with COPD treated with roflumilast. FEV₁ and quality of life improved in patients treated with roflumilast. Therapy with roflumilast was associated with statistically significant reduction in the waist circumference without significant change in the body weight, waist-to-hip ratio or body mass index. **Conclusion.** Therapy with roflumilast was associated with improvement in clinical, laboratory and functional parameters and reduction in exacerbation rate in patients with COPD and metabolic syndrome. **Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, exacerbation, roflumilast.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, паренхимы легких и легочных кровеносных сосудов, возникающее в результате воздействия поступающих с воздухом раздражителей, таких как табачный дым и другие загрязняющие факторы внешней среды. Для ХОБЛ характерно неуклонно прогрессирующее снижение функции внешнего дыхания (ФВД) — это специфичный функциональный и прогностический признак заболевания. Изменения ФВД и частота обострений легли в основу общепринятой классификации ХОБЛ (2011) и стали главной терапевтической «мишенью» в крупных клинических исследованиях.

В современном определении ХОБЛ особо выделено, что у ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ [1]. В некоторых случаях сопутствующие заболевания у этой категории больных рассматрива-

ются как результат системного воспаления [2, 3]. Среди многочисленных сопутствующих заболеваний наибольшее влияние на тяжесть ХОБЛ оказывают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метаболический синдром (МС) и сахарный диабет (СД). Ведущая причина гибели больных ХОБЛ II и III степени — не хроническая дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а ССЗ, являющиеся компонентами МС — ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия [4].

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) МС характеризуется как пандемия XXI века [5]. Распространенность МС составляет 20–40 % и чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста [6]. По данным ВОЗ (2010) в Российской Федерации избыточная масса тела либо ожирение отмечаются у 46,5 % мужчин и 51,7 % женщин [5]. Уровень заболеваемости ССЗ и смертности у пациентов с МС существенно выше по сравнению с лица-

ми без такового [6]. Совокупность этих социально значимых заболеваний отражает этап новых болезней наступившего века. Компоненты МС, с одной стороны, а также нарушение бронхиальной проходимости и снижение легочной функции — с другой, могут взаимно потенцировать друг друга [7].

Воспаление дыхательных путей при ХОБЛ

Маркеры системного воспаления

Хроническое воспаление играет ключевую роль в патогенезе ХОБЛ, его механизмы достаточно сложны, однако важно выделить его принципиальные особенности. Воспаление носит системный характер, приводя к морфологическим изменениям в легких — бронхоконстрикции, отеку слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи, эмфиземе, что в совокупности ограничивает проходимость дыхательных путей [3]. Под влиянием провоспалительных цитокинов возникают поражения сердечно-сосудистой системы, скелетной мускулатуры (апоптоз миоцитов), анемический синдром, остеопения, депрессивные состояния, метаболические нарушения. В случае прогрессирования болезни нарастает главный признак заболевания — хроническая дыхательная недостаточность.

Основными клетками, принимающими участие в воспалительном процессе, являются нейтрофилы, Т-лимфоциты (CD8⁺) и макрофаги [2, 3]. Нейтрофилы играют важнейшую роль в развитии ХОБЛ. Наряду с выделением ряда провоспалительных медиаторов, обладающих хемотаксическим действием для других нейтрофилов — вазоактивных простагландинов, эти клетки выделяют ряд ферментов, в первую очередь — нейтральные протеазы (эластин), а также кислородные радикалы. В норме этот комплекс компонентов направлен на разрушение чужеродных субстанций, попавших во внутреннюю среду. Наряду с нейтрофилами в формирование воспаления вносят свой вклад макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофилы и эпителиальные клетки. Макрофаги скапливаются в местах повреждения межальвеолярных перегородок, участвуют в регуляции воспаления путем секреции медиаторов (фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин (IL)-8, лейкотриен B₄), усиливающих нейтрофильное воспаление. В периферической крови, мокроте и конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ наблюдается повышение маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, IL-6, IL-8, TNF- α , лейкотриена B₄ [8, 9]. Уровни данных биомаркеров, определяемых в периферической крови или в конденсате выдыхаемого воздуха, ассоциированы с показателями, отражающими тяжесть заболевания.

Наличие системного воспаления у больных ХОБЛ стабильного течения показано в метаанализе *W.Q.Gan et al.*, в который были включены 14 исследований, посвященных изучению маркеров системного воспаления при ХОБЛ [10]: уровень провоспалительных цитокинов и других медиаторов у больных ХОБЛ значительно превышал показатели

в группах сравнения: СРБ — на 1,86 мг / л (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,75–2,97); фибриноген — на 0,37 г / л (95%-ный ДИ — 0,18–0,56); TNF- α — на 2,64 пг / мл (95%-ный ДИ — 0,44–5,72); лейкоциты крови — на $0,88 \times 10^9$ клеток / л (95%-ный ДИ — 0,36–1,40). Показано, что выраженность воспалительного ответа у пациентов с ХОБЛ прогрессивно повышалась по мере прогрессирования заболевания, т. е. снижения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [10].

Сердечно-сосудистые эффекты

По результатам крупных эпидемиологических исследований продемонстрировано, что ведущей причиной смерти больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения являются сердечно-сосудистые события [11, 12]. Данная патология обнаруживается не менее чем у 50 % больных ХОБЛ [13]. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и ССЗ может быть общий фактор риска — курение [14], а также прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы (β_2 -агонисты и т. п.) [15]. В настоящее время накапливается все больше данных о том, что персистирующее системное воспаление при ХОБЛ вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и развитие кардиологической патологии у пациентов с обструктивной болезнью [14, 15]. В исследовании NHNES III показано, что у лиц с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 50 %) в 2,18 раза чаще отмечались повышенные ($\geq 2,2$ мг / л) и в 2,74 раза — высокие (> 10 мг / л) уровни СРБ по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции (с поправкой на возраст, пол, курение, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие заболевания). СРБ — белок активной фазы, повышенный при воспалительных процессах (в т. ч. при СД, ожирении), при его помощи могут усиливаться продукция других цитокинов и адгезия лейкоцитов сосудистым эндотелием (увеличение воспалительного каскада), активируется система комплемента, стимулируется захват липопротеинов низкой плотности макрофагами [16]. Согласно недавно полученным данным, наличие хронического системного воспаления и связанные с ним повышенные уровни TNF- α , IL-6 и СРБ являются причиной развития инсулинорезистентности и СД [17].

Роль фосфодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ-4) в воспалении при ХОБЛ

Несмотря на сложность и многогранность воспаления при ХОБЛ, в нем присутствуют ключевые звенья, одним из которых является ФДЭ-4 — фермент, регулирующий метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в провоспалительных и иммунных клетках, а также катализирующий переход цАМФ в его неактивную форму — АМФ. Ингибиторы ФДЭ-4 тормозят разрушение цАМФ и способствуют поддержанию высоких внутриклеточных уровней цАМФ, что снижает активность провоспалительных функций клеток. Наряду с подавлением всех фаз воспаления (синтез и продукция провоспа-

лительных цитокинов, выделение свободных радикалов, пролиферация фибробластов, выделение протеолитических ферментов) при ингибировании ФДЭ-4 наблюдается нарастание глюкозозависимой секреции инсулина и усиление липолиза.

Способность ингибировать ФДЭ обнаружена в свое время у применяемого с 1930-х гг. теофиллина, однако его применение было ограничено большим числом лекарственных взаимодействий и узким диапазоном терапевтических доз, что обусловило частые нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [18]. Поиск новых молекул привел к созданию селективных ингибиторов ФДЭ-4 II поколения, таких как циломиласт и рофлумиласт. В настоящее время для широкого клинического применения доступен ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт, зарегистрированный под торговым названием Даксас (таблетки по 500 мг для приема 1 раз в сутки).

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения селективного ингибитора ФДЭ-4 в комплексной терапии пациентов с ХОБЛ и МС.

Материалы и методы

На базе Городского консультативно-диагностического центра для больных пульмонологического профиля при ГБУЗ «Областная клиническая больница № 4» (Челябинск) у пациентов с ХОБЛ и МС проведено проспективное комплексное клинко-функциональное исследование по изучению эффективности и безопасности применения препарата рофлумиласт (Даксас) в дозе 500 мг в сутки. Все пациенты в течение 12 мес. в дополнение к базисной терапии ХОБЛ получали рофлумиласт (Даксас) 500 мг в сутки.

Критерии включения в исследование: мужчины старше 50 лет с ХОБЛ III–IV степени (GOLD, 2011) в сочетании с МС (артериальная гипертензия, ожирение, СД или нарушенная толерантность к глюкозе), длительность заболевания ≥ 2 лет, наличие в анамнезе ≥ 2 обострений ХОБЛ за 1 год. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD (2011), а МС – согласно классификации ВНОК (2010). Исследование проводилось вне фазы обострения ХОБЛ.

В исследование включены пациенты мужского пола ($n = 42$; средний возраст – $65,5 \pm 6,23$ года). Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования: пульсоксиметрия, спирометрия с помощью аппарата *Microlab (Micro-Medical Ltd., Великобритания)*. Для определения уровня физической активности использовался 6-минутный шаговый тест. Степень одышки оценивалась по шкале mMRC от 0 до 4 баллов. Оценивалась частота обострений ХОБЛ, в т. ч. в случаях, когда требовалась госпитализация. При помощи *COPD Assessment Test (CAT)* проводился клинический анализ влияния ХОБЛ на самочувствие пациента и его повседневную жизнь. У всех наблюдаемых пациентов проводилось исследование углеводного профиля

(гликированный гемоглобин, глюкоза крови натощак), липидный профиль (содержание общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ)), оценивался уровень СРБ. Анализ данных показателей проводился исходно (до начала терапии рофлумиластом) и через 12 мес.

Все пациенты в течение 12 мес. получали ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт в дозе 500 мг в сутки в дополнение к базисной терапии ХОБЛ. Терапия, в т. ч. базисная, не менялась в течение всего периода исследования и включала длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинэргические препараты и ингаляционные глюкокортикостероиды.

У вошедших в исследование больных ХОБЛ отмечалось тяжелое и крайне тяжелое (в 26,2 % случаев – III степени, в 73,8 % – IV степени) течение заболевания, длительность которого составила $8,8 \pm 3,96$ года. В период проведения исследования 45,2 % участников являлись активными курильщиками, 54,8 % – экс-курильщиками; у всех участников установлен достаточно высокий индекс курения – $39,9 \pm 12,9$ пачко-лет, а также выявлены тяжелые обструктивные изменения (средний показатель ОФВ₁ до начала терапии составил $39,56 \pm 1,57$ %).

Из сопутствующих заболеваний у 88,1 % выявлена гипертоническая болезнь, проявления ИБС наблюдались у 78,6 %, СД 2-го типа – у 35,7 % пациентов. Сопутствующая лекарственная терапия была сопоставима в обеих группах.

Результаты и обсуждение

Основным критерием МС является абдоминальное ожирение, для оценки которого определяется окружность талии (ОТ). У всех включенных в исследование пациентов отмечено центральное (абдоминальное) ожирение, ОТ до лечения составила $108,4 \pm 11,5$ см. Исходный ИМТ составил $28,39 \pm 3,1$ кг / м², у 57,1 % – < 30 кг / м², что соответствует избыточной массе тела, ожирение I степени диагностировано у 42,9 % пациентов (табл. 1).

На фоне терапии рофлумиластом выявлено статистически значимое уменьшение окружности талии, при этом существенной динамики массы тела, ОТ / ОБ и ИМТ не получено (см. табл. 1).

Таблица 1
Динамика основных антропометрических параметров на фоне терапии рофлумиластом
Table 1

Change in basic anthropometric parameters in patients treated with roflumilast

Показатель	До лечения	После лечения	p
ОТ, см	$108,4 \pm 11,5$	$106,07 \pm 11,00^*$	$< 0,05$
ОТ / ОБ, см	$0,98 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,03$	$> 0,05$
Масса тела, кг	$85,4 \pm 0,4$	$83,97 \pm 8,90$	
ИМТ, кг / м ²	$28,39 \pm 3,10$	$27,04 \pm 2,78$	

Примечание: * – $p < 0,05$.
Note. *, $p < 0.05$.

Отмечено достоверное снижение числа обострений: до начала терапии рофлумаиастом среднее число обострений составило $2,58 \pm 0,58$ в год, а через 12 мес. — до $0,95 \pm 0,57$ ($p < 0,005$)

Также отмечено статистически достоверное улучшение самочувствия по САТ: до лечения суммарный балл составлял $29,00 \pm 3,51$, а через 12 мес. — $24,78 \pm 3,17$ ($p < 0,005$), что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности данного препарата.

На фоне приема препарата, не являющегося бронхолитическим, отмечено увеличение ОФВ₁, что можно объяснить корреляцией степени бронхиальной обструкции с выраженностью воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ. Показано, что при использовании рофлумаиаста снижается активность воспаления и таким образом улучшается состояние бронхиальной проходимости (табл. 2).

При анализе изменений лабораторных параметров исходно и через 12 мес. терапии рофлумаиастом выявлено достоверное уменьшение выраженности воспаления, а именно — уровня СРБ (табл. 3), что клинически проявилось снижением числа обострений ХОБЛ и улучшением вентиляционных показателей (ОФВ₁). На фоне лечения рофлумаиастом отмечено улучшение показателей липидного спектра (ОХС и ЛПВП), при этом изменений уровня ТГ и ЛПНП не получено, что свидетельствует о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХОБЛ и МС.

Таблица 2
Динамика клинко-функциональных показателей на фоне терапии рофлумаиастом
Table 2
Change in clinical and functional parameters in patients treated with roflumilast

Показатель	До лечения	После лечения	p
САТ, баллы	$29,00 \pm 3,51$	$24,78 \pm 3,17^{**}$	$< 0,005$
Число обострений	$2,58 \pm 0,58$	$0,95 \pm 0,57^{**}$	
ОФВ ₁ , %	$39,56 \pm 1,57$	$45,01 \pm 0,57^*$	$< 0,05$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.
Note. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,005$.

Таблица 3
Динамика лабораторных показателей на фоне терапии рофлумаиастом
Table 3
Change in laboratory parameters in patients treated with roflumilast

Показатель	До лечения	После лечения	p
САТ, баллы	$29,00 \pm 3,51$	$24,78 \pm 3,17^{**}$	$< 0,005$
СРБ, мг	$6,63 \pm 0,76$	$4,56 \pm 1,86^{**}$	$< 0,005$
ОХС, ммоль / л	$5,35 \pm 0,24$	$4,39 \pm 0,92^*$	$< 0,05$
ЛПВП, ммоль / л	$1,50 \pm 0,32$	$1,69 \pm 1,06^*$	
ЛПНП, ммоль / л	$3,46 \pm 1,03$	$3,22 \pm 0,97$	$> 0,05$
ТГ, ммоль / л	$1,67 \pm 0,41$	$1,50 \pm 0,33$	
Уровень глюкозы натощак, ммоль / л	$5,58 \pm 1,09$	$5,09 \pm 0,50^*$	$< 0,05$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.
Note. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,005$.

В течение 12-месячного наблюдения случаев изменений уровня гликемии в сторону его патологического увеличения не выявлено. У пациентов с исходным уровнем глюкозы натощак $> 5,5$ ммоль / л к концу исследования отмечено статистически значимое снижение данного показателя на 16,4 % (в среднем с $6,70 \pm 0,18$ до $5,60 \pm 0,17$ ммоль / л), что отражает благоприятное влияние рофлумаиаста на гликемический профиль у больных ХОБЛ с сопутствующим СД (см. табл. 3).

Наиболее частыми побочными эффектами терапии рофлумаиастом в данном исследовании явились снижение аппетита (11,9 %), диарея (9,5 %), тошнота (7,1 %) и бессонница (4,8 %). Все нежелательные явления были легкими и умеренно выраженными, возникали в первые 2 нед. терапии, в дальнейшем разрешались и в большинстве случаев не потребовали отмены препарата и прекращения участия в исследовании. От дальнейшего приема препарата в связи с выраженным нарушением сна отказался только 1 пациент.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- у лиц с частыми обострениями в анамнезе при применении рофлумаиаста (Даксас®) снижается их частота, что является одной из основных целей лечения пациентов с ХОБЛ;
- применение рофлумаиаста у пациентов с ХОБЛ в сочетании с МС в дополнение к базисной терапии сопровождалось достоверным увеличением ОФВ₁ и улучшением показателей качества жизни по шкале САТ;
- на фоне терапии рофлумаиастом выявлено статистически значимое уменьшение ОТ, при этом существенной динамики массы тела, ОТ / ОБ и ИМТ не получено.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: ПРО; 2013.
2. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 2014–2012.
3. Loscalzo J. System's biology and personalized medicine: a network approach to human disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8: 196–198.
4. Thomsen M., Dahl M., Lange P. et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 982–988.
5. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
6. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with COPD at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation.* 2003; 107 (11): 1514–1519.
7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Русский медицинский журнал.* 2008; 2: 58–64.

8. Chung K.F. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2005; 4 (6): 619–625.
9. Pinto-Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006; 61: 23–28.
10. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59: 574–580.
11. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–775.
12. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Crit. Care Med.* 2002; 166: 333–339.
13. Sin D.D., Wu. L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127: 1952–1959.
14. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *JAMA*. 1994; 272: 1497–1505.
15. Heindl S., Lehnert M., Criece C.P. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 597–601.
16. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the pro-atherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002; 105: 1890–1896.
17. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1111–1119.
18. Boswell-Smith V., Spina D. PDE4 inhibitors as potential therapeutic agents in the treatment of COPD-focus on roflumilast. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2007; 2 (2): 121–129.
9. Pinto-Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*. 2006; 61: 23–28.
10. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59: 574–580.
11. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–775.
12. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Crit. Care Med.* 2002; 166: 333–339.
13. Sin D.D., Wu. L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127: 1952–1959.
14. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *JAMA*. 1994; 272: 1497–1505.
15. Heindl S., Lehnert M., Criece C.P. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 597–601.
16. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the pro-atherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002; 105: 1890–1896.
17. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1111–1119.
18. Boswell-Smith V., Spina D. PDE4 inhibitors as potential therapeutic agents in the treatment of COPD-focus on roflumilast. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2007; 2 (2): 121–129.

Received April 13, 2016

UDC [616.24-036.12-06:616-008.9]-085.355.015.23

Поступила 13.04.16

УДК [616.24-036.12-06:616-008.9]-085.355.015.23

References

1. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Moscow: RRO, 2013 (in Russian).
2. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 2014–2012.
3. Loscalzo J. System's biology and personalized medicine: a network approach to human disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8: 196–198.
4. Thomsen M., Dahl M., Lange P. et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 982–988.
5. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
6. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with COPD at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation*. 2003; 107 (11): 1514–1519.
7. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 2: 58–64 (in Russian).
8. Chung K.F. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2005; 4 (6): 619–625.

Информация об авторах

Игнатова Галина Львовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru

Блинова Елена Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры терапии ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (351) 742-82-57; e-mail: blinel@mail.ru

Бельснер Мария Сергеевна – аспирант кафедры терапии ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (351) 742-82-57; e-mail: mariika_04@mail.ru

Гребнева Ирина Викторовна – к. м. н., доцент кафедры терапии ФДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (351) 742-82-57; e-mail: grebneviv@mail.ru

Author information

Ignatova Galina L'vovna, MD, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru

Blinova Elena Vladimirovna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-82-57; e-mail: blinel@mail.ru

Bel'sner Mariya Sergeevna, PhD student at Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-82-57; e-mail: mariika_04@mail.ru

Grebneva Irina Viktorovna, PhD, Associate Professor at Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-82-57; e-mail: grebneviv@mail.ru

Связь параметров внутрисердечной гемодинамики с функцией респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной бронхолегочной патологией

Е.Д.Баздырев¹, О.М.Поликутина¹, Н.А.Каличенко², Ю.С.Слепынина¹, В.Ю.Павлова³, О.Л.Барбараш^{1,3}

1 – ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;

2 – МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;

3 – ГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России: 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22

Association between intracardiac hemodynamics and respiratory function in patients with coronary artery disease and respiratory comorbidity

E.D.Bazdyrev¹, O.M.Polikutina¹, N.A.Kalichenko², Yu.S.Slepyнина¹, V.Yu.Pavlova³, O.L.Barbarash^{1,3}

1 – Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science: 6, Sosnovyy bul'var, Kemerovo, 650002, Russia;

2 – Kemerovo City Cardiology Institution: 6, Sosnovyy bul'var, Kemerovo, 650002, Russia;

3 – Kemerovo State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 22, Voroshilova str., Kemerovo, 650029, Russia

Резюме

Целью исследования явилось определение связи основных показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда, с параметрами дыхания у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и респираторной патологией легких. **Материалы и методы.** Пациенты с ИБС ($n = 662$) были распределены на 3 группы в зависимости от наличия заболеваний респираторной системы и вентиляционных нарушений. Оценены показатели спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионной способности легких (DL_{CO}), систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). **Результаты.** Среди обследованных лиц систолическая дисфункция ЛЖ наблюдалась только у 60 (9,1 %), тогда как диастолическая дисфункция была выявлена у 387 (58,4 %) пациентов с ИБС. У большинства пациентов с обструктивным вентиляционным нарушением отмечены признаки дисфункции ЛЖ. Так, систолическая дисфункция ЛЖ наблюдалась у 40 (66,7 %) пациентов, а диастолическая – у 197 (79,4 %). Выявлены корреляционные зависимости между скоростными и объемными параметрами, а также уровнями DL_{CO} с рядом показателей эхокардиографии, а также с показателями импульсно-волнового доплера. **Заключение.** При сочетании ИБС с обструктивной патологией легких увеличивается вероятность развития как систолической, так и диастолической дисфункции сердца. Выявленная зависимость между параметрами дыхания и показателями, оценивающими состояние миокарда, свидетельствует о возможном взаимоотягочающем влиянии патологии респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция левого желудочка, респираторная функция, диффузионная способность легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-328-335

Summary

The aim of this study was to investigate a relationship between the myocardial structure and function and respiratory parameters in patients with coronary artery disease (CAD) and respiratory disease. **Methods.** We performed spirometry, body plethysmography, lung diffusing capacity test and measured the left ventricle (LV) systolic and diastolic function in patients with CAD with or without respiratory diseases and ventilation disorders. **Results.** Patients with CAD ($n = 662$) participated in the study. The LV systolic dysfunction was found only in 60 patients (9.1%), while diastolic dysfunction was found in 387 patients with CAD (58.4%). Most patients with obstructive ventilation disorders had the systolic or diastolic LV dysfunction (40 patients (66.7%) and 197 patients (79.4%), respectively). Flow and volume lung function parameters and the lung diffusing capacity were associated with some echocardiographic and pulsed wave Doppler parameters. **Conclusion.** Comorbidity of CAD and lung obstructive disease was associated with more frequent systolic and diastolic LV dysfunction. The relationship between respiratory and cardiac parameters could indicate the cross impact that could deteriorate the course of both the diseases.

Key words: coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, left ventricular dysfunction, respiratory function, lung diffusing capacity.

Известно, что изменения показателей функции дыхания могут регистрироваться у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) даже при явном отсутствии коморбидной патологии респираторной системы. При этом маркеры респираторной дисфункции у данной категории пациентов могут выступать независимыми предикторами неблагоприятного прогноза [1, 2]. Причины такой закономерности свя-

заны, прежде всего, с проявлениями недостаточности кровообращения и степенью ее выраженности, закономерно влияющими на ряд показателей дыхания. Вместе с тем связь проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) с нарушениями функций легких описана исключительно для пациентов с систолической ХСН [3, 4]. До сих пор не описаны взаимосвязи нарушений показателей внут-

рисердечной гемодинамики с нарушениями показателей функции дыхания у пациентов с сохраненной систолической функцией. При этом число таких пациентов велико [5]. Кроме того, убедительно доказано, что диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к прогрессированию ХСН [6].

Актуальность обсуждаемой темы связана и с тем, что коморбидность ИБС и патологии легких чрезвычайно велика. По данным *R.Kachel* она составляет около 62 % в структуре заболеваемости старших возрастных групп, а по данным *R.J.Reynolds et al.* около 50 % больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) старше 50 лет страдают ИБС, артериальной гипертензией (АГ) или ХСН [7]. Взаимное отягощение кардиопульмональной патологии приводит к ускорению прогрессирования ХСН и раннему развитию жизнеугрожающих ситуаций [4]. В исследованиях последних лет показан вклад диастолической дисфункции ЛЖ в механизмы развития ХСН у пациентов с респираторной патологией — ХОБЛ, бронхиальной астмой (БА) [4, 8]. Однако исследования, посвященные взаимосвязи параметров дыхания с показателями, характеризующими как систолическую, так и диастолическую дисфункцию ЛЖ, немногочисленны, а результаты противоречивы [4, 8–10].

Целью исследования явилось определение связи основных показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда, с параметрами дыхания у пациентов с ИБС и респираторной патологией легких.

Материалы и методы

Обследованы пациенты с ИБС ($n = 662$), поступившие в клинику ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН для проведения планового коронарного шунтирования. До включения в исследование пациентами подписано информированное согласие установленной формы, одобренной локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН.

Независимо от указаний на наличие в анамнезе сопутствующей патологии легких, всем пациентам проводилось исследование, включавшее спирометрию, бодиплетизмографию и определение диффузионной способности легких (DL_{CO}). Оценка респираторной функции у пациентов исследуемых групп осуществлялась в несколько этапов. Первый этап заключался в сборе анамнеза, согласно которому были выделены группы с наличием и отсутствием в анамнезе патологии респираторной системы. По данным представленной медицинской документации хронические заболевания респираторной системы наблюдались у 74 (11,2 %) из 662 пациентов: у 50 (7,5 %) пациентов ранее был верифицирован хронический бронхит, причем у 4 (0,6 %) — с обструктивным типом вентиляционных расстройств. В соответствии с критериями Глобальной

стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2009) у 22 (3,3 %) пациентов установлены следующие стадии ХОБЛ: I — у 8 (36,4 %); II — у 10 (45,4 %); III — у 4 (18,2 %); у 2 (2,7 %) больных выявлена БА без признаков обструктивных нарушений.

Следующий этап обследования включал проведение спирометрии с регистрацией и анализом петли поток—объем. В ходе проведения теста определены и оценены следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), индекс Тиффно ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$), данные бодиплетизмографии с последующим определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), внутригрудного объема (ВГО) и остаточного объема легких (ООЛ), DL_{CO} методом однократной задержки дыхания. При проведении данного исследования рассчитывалась DL_{CO} , скорректированная по уровню гемоглобина ($DL_{CO\text{ cor}}$).

Проведение всем пациентам с ИБС исследований функции легких, сопоставление данных инструментальных исследований с клинической картиной и анамнезом позволили впервые верифицировать ХОБЛ в соответствии с критериями GOLD (2009) у 222 из 588 больных, не имевших ранее указаний в анамнезе на какое-либо заболевание бронхолегочной системы. В целом у 296 (44,7 %) пациентов при тщательной оценке клинических проявлений, анамнеза и показателей спирометрии, бодиплетизмографии и исследования DL_{CO} выявлена сопутствующая патология бронхолегочной системы, причем у 248 (37,5 %) — бронхообструктивный синдром.

Все исследования респираторной функции легких проводились на бодиплетизмографе *EliteDI-220v* (Medical Graphics Corporation, США) в соответствии с критериями приемственности и воспроизводимости Американского торакального общества. Расчет показателей осуществлялся автоматически при помощи прилагаемой к оборудованию компьютерной программы *BreezeSuite 6.2*. Интерпретация результатов осуществлялась на основании отклонений полученных величин от должных значений.

Обследованные принимали стандартную терапию: антиагреганты — 636 (96,1 %), статины — 293 (44,3 %), β -адреноблокаторы — 629 (95 %), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 575 (86,9 %). Из пациентов с ранее установленными ХОБЛ ($n = 26$), хроническим бронхитом и различной степени выраженности обструктивными нарушениями лечение получали лишь 10 (38,5 %). Терапия в большинстве случаев не соответствовала современным стандартам, несмотря на то, что уровень $ОФВ_1$ у данных больных был в пределах 44–78 %_{долж.} При этом пациенты получали лишь терапию короткодействующими бронхолитическими препаратами по требованию.

Пациенты с БА получали базисную комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и β_2 -агонистами длительного действия. Доза иГКС по беклометазона дипропио-

нату была средней (200–400 мкг в сутки). Потребность в β_2 -агонистах короткого действия составила ≤ 3 доз в день.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполнено на аппарате Aloka 5500 в М-, В- и доплеровском режимах с использованием ультразвукового конвексного датчика 3,5 МГц из парастернального и апикального доступов. Оценивались показатели фракции выброса (ФВ) ЛЖ, конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры ЛЖ, конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, размеры левого (ЛП) и правого (ПП) предсердия, правого желудочка (ПЖ), толщина миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖ_д), размеры аорты (Ао), межпредсердной перегородки (МЖП) и среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср}).

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитана по формуле *Devereux*:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТМЖП}_\text{д} + \text{ТЗСЛЖ}_\text{д})^3 - \text{КДР}^3 - 13,6,$$

где ТМЖП_д – толщина МЖП в диастолу.

Индекс массы миокарда (ИММЛЖ) определен как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Нормативными значениями считались ИММЛЖ $< 125 \text{ г} / \text{м}^2$ у мужчин и $< 110 \text{ г} / \text{м}^2$ – у женщин [11].

В ходе данного исследования систолическая дисфункция верифицировалась при ФВЛЖ $< 40 \%$.

Диастолическая дисфункция ЛЖ оценивалась с использованием импульсно-волнового доплера с последующим анализом: максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E_m), максимальной скорости позднего диастолического наполнения (A_m), отношение E_m / A_m , времени замедления раннего диастолического потока ($DT_{\text{ЛЖ}}$), времени изоволюмической релаксации ЛЖ ($IVRT_{\text{ЛЖ}}$) и скорости распространения диастолического потока в ЛЖ ($V_{\text{рлж}}$).

Диастолическая дисфункция ЛЖ определялась на основании следующих критериев: степень 0 (нор-

мальная диастолическая функция) – $E_m / A_m > 1$; $DT_{\text{ЛЖ}} = 150\text{--}200 \text{ мс}$; $IVRT_{\text{ЛЖ}} < 100 \text{ мс}$; $E_m > 8 \text{ см} / \text{с}$; $V_{\text{рлж}} > 50 \text{ см} / \text{с}$; I степень (замедленного расслабления) – $E_m / A_m < 1$; $DT_{\text{ЛЖ}} > 200 \text{ мс}$; $IVRT_{\text{ЛЖ}} > 100 \text{ мс}$; $E_m < 8 \text{ см} / \text{с}$; $V_{\text{рлж}} > 50 \text{ см} / \text{с}$; II степень (псевдонормальный тип) – $E_m / A_m > 1$; $DT_{\text{ЛЖ}} = 150\text{--}200 \text{ мс}$; $IVRT_{\text{ЛЖ}} < 100 \text{ мс}$; $E_m < 7 \text{ см} / \text{с}$; $V_{\text{рлж}} < 45 \text{ см} / \text{с}$; III степень (рестриктивный тип) – $E_m / A_m > 2$, $DT_{\text{ЛЖ}} < 150 \text{ мс}$; $IVRT_{\text{ЛЖ}} < 60 \text{ мс}$; $E_m < 7 \text{ см} / \text{с}$; $V_{\text{рлж}} < 45 \text{ см} / \text{с}$ [12].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения результаты были представлены в виде медианы (Me) и межквартильного расстояния (25; 75 %) (Me (Lq ; Uq)), для анализа данных использовались непараметрические критерии.

Для анализа связей между признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков осуществлялся с помощью углового преобразования Фишера. Различия средних и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Учитывая гетерогенность имеющейся у пациентов сопутствующей патологии бронхолегочной системы в зависимости от наличия бронхообструктивного синдрома пациенты были распределены на 3 группы: 1-я – 48 (7,2 %) больных с патологией бронхолегочной системы без выявленных обструктивных нарушений вентиляционной функции легких; 2-я – 248 (37,5 %) пациентов с заболеваниями легких с различной степенью выраженности обструкции

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов с ИБС в зависимости от наличия патологии бронхолегочной системы (Me (Lq ; Uq))

Table 1
Comparative characterization of patients with coronary artery disease with or without respiratory comorbidity (median (interquartile range))

Клинико-anamnestические факторы	1-я группа, 48 (7,2 %)	2-я группа, 248 (37,5 %)	3-я группа, 366 (55,3 %)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Средний возраст, годы	59,0 (54,0; 62,0)	59,0 (54,0; 65,0)	59,0 (55,0; 64,0)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Мужчины, n (%)	29 (60,4)	181 (72,9)	256 (69,9)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
ИМТ, $\text{кг} / \text{м}^2$	28,4 (25,6; 31,9)	27,4 (23,7; 30,1)	28,2 (25,8; 30,8)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Наличие АГ, n (%)	45 (93,7)	227 (91,5)	338 (92,4)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Длительность АГ, годы	8,5 (2,0; 15,0)	9,5 (3,0; 13,0)	7,5 (3,0; 15,0)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Средний ФК стенокардии	2,5 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Длительность стенокардии, годы	2,5 (1,0; 11,0)	4,0 (2,0; 7,0)	3,0 (1,0; 8,0)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%)	37 (77,1)	195 (78,6)	264 (72,1)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	0,039
Средний ФК ХСН	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Наличие СД2 в анамнезе, n (%)	12 (25,0)	93 (37,5)	84 (22,9)	0,009	$\geq 0,05$	0,007
Длительность СД, годы	5,0 (0,3; 6,0)	3,0 (1,0; 8,0)	5,0 (1,0; 8,0)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Перенесенное ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (4,2)	36 (14,5)	10 (2,7)	0,002	$\geq 0,05$	0,001

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 2
Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, трансфер-фактора для оксида углерода пациентов с ИБС в зависимости от наличия сопутствующей патологии бронхолегочной системы (Me (Lq; Uq))

Table 2
Lung function parameters in patients with coronary artery disease with or without respiratory comorbidity (median (interquartile range))

Показатель, %	1-я группа, 48 (7,2 %)	2-я группа, 248 (37,5 %)	3-я группа, 366 (55,3 %)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ФЖЕЛ	93,0 (84,0; 100,0)	91,5 (84,0; 102,0)	95,0 (87,0; 104,0)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
ОФВ ₁	91,0 (82,0; 100,0)	90,0 (83,0; 98,0)	96,0 (85,0; 106,0)	≥ 0,05	≥ 0,05	0,004
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	75,0 (69,0; 77,0)	74,0 (70,0; 78,0)	77,0 (72,0; 81,0)	≥ 0,05	0,018	0,001
ЖЕЛ	94,5 (86,0; 104,0)	95,0 (87,0; 104,0)	98,0 (89,0; 106,0)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
ВГО	102,0 (85,0; 118,0)	101,0 (90,5; 122,5)	98,0 (87,0; 116,0)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
ОЕЛ	100,0 (90,5; 111,0)	94,0 (90,0; 107,0)	100,0 (94,0; 110,0)	0,034	≥ 0,05	≥ 0,05
ООЛ	99,0 (73,0; 119,0)	103,0 (83,0; 139,0)	101,0 (84,0; 124,0)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
DL _{CO cor}	77,5 (64,0; 89,0)	71,0 (53,0; 84,0)	82,0 (67,0; 99,0)	0,037	0,004	0,046

дыхательных путей; 3 — 366 (55,3 %) пациентов без заболеваний и инструментальных признаков поражения респираторной системы.

В результате сравнительного анализа (табл. 1) установлено, что группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), распространенности и длительности сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, стенокардия, нарушения проводимости), функциональному классу (ФК) стенокардии и ХСН.

Обращает на себя внимание более высокая распространенность ранее перенесенного ИМ и ОНМК, а также СД у пациентов с обструктивными нарушениями вентиляционной функции легких (2-я группа), что соответствует данным ранее проведенных международных исследований [13].

При анализе основных показателей спирометрии, бодиплетизмографии и определения DL_{CO} у пациентов анализируемых групп выявлен ряд различий (табл. 2). Так, уровни ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL_{CO} у пациентов с заболеваниями легких (1-я и 2-я группы), были ниже, чем значения соответствующих показателей у пациентов без сопутствующей патологии легких. Причем более низкими зна-

чениями параметров дыхания характеризовались пациенты с обструктивным типом вентиляционных расстройств.

Однако средние значения анализируемых показателей в каждой группе были в пределах должных значений, за исключением уровня DL_{CO}, который был ниже значений у пациентов с респираторной патологией (1-я и 2-я группы), с более низким его уровнем у пациентов с обструкцией дыхательных путей (77,5 % vs 71,0 %).

При сравнительном анализе параметров ЭхоКГ выявлено, что медианы анализируемых показателей были в пределах нормальных значений, за исключением размеров ЛП и ИММЛЖ, во всех 3 группах наблюдалось их повышение. Обращают на себя внимание лишь небольшие различия между группами (табл. 3). Так, КДР ЛЖ, размер Ао и ТМЖП были статистически ниже у пациентов без анамнестических и инструментальных признаков поражения респираторной системы (3-я группа).

Среди всех обследованных пациентов ФВЛЖ < 40 % выявлена у 60 (9,1 %), причем 40 (66,7 %) пациентов имели коморбидность ИБС с заболеваниями респираторной системы: в 1-й группе — 4 (8,3 %),

Таблица 3
Показатели ЭхоКГ пациентов с ИБС в зависимости от наличия патологии бронхолегочной системы (Me (Lq; Uq))

Table 3
Echocardiographic parameters in patients with coronary artery disease with or without respiratory comorbidity (median (interquartile range))

Показатель, %	1-я группа, 48 (7,2 %)	2-я группа, 248 (37,5 %)	3-я группа, 366 (55,3 %)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
КДР ЛЖ, см	5,6 (5,4; 6,2)	5,6 (5,2; 6,1)	5,5 (5,2; 6,2)	≥ 0,05	0,028	0,032
КСР ЛЖ, см	3,9 (3,5; 4,4)	3,75 (3,4; 4,5)	3,8 (3,4; 4,5)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
КДО ЛЖ, мл	153,5 (140,0; 201,0)	152,5 (130,0; 188,0)	155,0 (131,0; 189,0)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
КСО ЛЖ, мл	65,5 (51,0; 92,0)	60,0 (48,0; 91,0)	62,0 (47,0; 84,0)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
ЛП, см	4,05 (3,8; 4,4)	4,2 (3,9; 4,4)	4,2 (3,9; 4,5)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
ПП, см	3,4 (3,4; 4,4)	3,4 (3,4; 3,9)	3,4 (3,4; 4,0)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
ПЖ, см	2,0 (1,8; 2,2)	1,8 (1,8; 2,2)	2,0 (1,8; 2,2)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
Ао, см	3,5 (3,2; 3,6)	3,5 (3,3; 3,7)	3,4 (3,2; 3,6)	≥ 0,05	0,019	0,021
МЖП, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	1,0 (1,0; 1,2)	≥ 0,05	0,023	0,037
ТЗСЛЖ _д , см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	1,0 (1,0; 1,2)	≥ 0,05	0,046	0,045
ФВ, %	60,0 (51,0; 65,0)	56,5 (52,0; 63,0)	60,0 (52,0; 65,0)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	15,0 (12,0; 15,0)	15,0 (14,0; 17,0)	15,0 (10,0; 17,0)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
ИММЛЖ, г / м ²	154,5 (137,8; 187,6)	161,3 (135,4; 190,3)	158,2 (129,0; 184,3)	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05

во 2-й – 36 (14,5 %), в 3-й – 20 (5,5 %); $p_{2-3} = 0,004$.

При межгрупповом анализе гемодинамических параметров, характеризующих диастолическую дисфункцию ЛЖ, выявлены различия по уровню максимальной скорости позднего диастолического наполнения на уровне митрального клапана (E_m) (61,0 см / с vs 53,0 см / с), соотношения E_m / A_m (1,0 vs 0,7) и времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT_{ЛЖ}) (101,5 мс vs 84,0 мс) с большими показателями у пациентов с бронхообструкцией (2-я группа) в сравнении с пациентами с изолированной ИБС (табл. 4). Максимальное время замедления раннего диастолического потока ЛЖ (DT_{ЛЖ}) регистрировалось у пациентов с заболеванием респираторной системы (1-я и 2-я группы).

Таким образом, систолическая дисфункция ЛЖ наблюдалась всего лишь у 60 (9,1 %) больных, тогда как диастолическая дисфункция выявлена у 387 (58,4 %) пациентов с ИБС. Наибольший процент случаев как систолической, так и диастолической дисфункции выявлен у пациентов с наличием обструктивных нарушений. Преобладающим вариантом диастолической дисфункции ЛЖ у 217 (56,1 %) больных был 1-й тип – гипертрофический с замедленной релаксацией. У большинства пациентов с обструктивным вентиляционным нарушением (2-я группа) отмечены признаки систолической дисфункции ЛЖ, а также псевдонормальный тип диастолической дисфункции ЛЖ (2-й тип).

При изучении взаимосвязи между показателями, оценивающими состояние миокарда и респираторной функции легких, была выявлена корреляционная зависимость. Так, объем ЛЖ (как в систолу, так и в диастолу) имел зависимость с рядом легочных объемов, а именно: КСО – с ЖЕЛ ($r = -0,28$; $p = 0,009$), КСО – с ОЕЛ ($r = 0,15$; $p = 0,036$), КДО – с ЖЕЛ ($r = -0,27$; $p = 0,004$) и КДО – с ВГО ($r = 0,38$; $p = 0,010$). Кроме этого, объемные, скоростные параметры дыхания и показатель, отражающий способность альвеолярно-капиллярной мембраны к газообмену, имели статистически значимую связь с размером камер правых отделов (ПП), ИММЛЖ, ФВ и уровнем ДЛА. Размер ПП имел отрицательную

связь ФЖЕЛ ($r = -0,35$; $p = 0,016$), ЖЕЛ ($r = -0,48$; $p = 0,021$) и с ОФВ₁ ($r = -0,33$; $p = 0,024$); ФВ – с ОЕЛ ($r = 0,34$; $p = 0,041$), ЖЕЛ ($r = -0,38$; $p = 0,042$), ООЛ ($r = -0,48$; $p = 0,035$) и уровнем DL_{CO cor} ($r = -0,46$; $p = 0,008$); а уровень ДЛА – с ФЖЕЛ ($r = -0,36$; $p = 0,038$), с ОФВ₁ ($r = -0,34$; $p = 0,036$) и с DL_{CO cor} ($r = -0,26$; $p = 0,041$). ИММЛЖ имел разнонаправленную связь: отрицательную – с уровнем DL_{CO cor} ($r = -0,48$; $p = 0,034$) и положительную – с уровнем ООЛ ($r = 0,44$; $p = 0,014$).

Кроме этого, параметры, характеризующие функцию легких, имели корреляционную связь с показателями импульсно-волнового доплера. Так, скорость позднего диастолического наполнения на уровне митрального клапана (A_m) коррелировала с ФЖЕЛ ($r = -0,35$; $p = 0,015$) и ОФВ₁ ($r = -0,26$; $p = 0,010$), соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (E_m / A_m) – с ОФВ₁ ($r = 0,21$; $p = 0,021$), ООЛ ($r = 0,22$; $p = 0,018$) и ФЖЕЛ ($r = -0,35$; $p = 0,015$). Уровень DL_{CO cor} имел положительную связь со временем как замедления раннего диастолического потока (DT_{ЛЖ}) ($r = 0,36$; $p = 0,034$), так и со временем изоволюмической релаксации левого желудочка (IVRT_{ЛЖ}) ($r = 0,32$; $p = 0,040$).

Необходимо отметить, что сила корреляционных взаимосвязей параметров дыхания как с показателями ЭхоКГ, так и с показателями, характеризующими диастолическую дисфункцию, была более сильной у пациентов с бронхиальной обструкцией в сравнении с пациентами как с отягощенным респираторным анамнезом, но без признаков вентиляционных нарушений, так и с пациентами с изолированной ИБС. Так, например, ФВЛЖ имела однонаправленную связь с уровнем ОЕЛ (1-я группа ($r = 0,32$; $p = 0,044$); 2-я группа ($r = 0,51$; $p = 0,041$); 3-я группа ($r = 0,28$; $p = 0,052$)). Степень гипертрофии миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) имела противоположенную зависимость от уровня DL_{CO cor} (1-я группа ($r = -0,32$; $p = 0,026$); 2-я группа ($r = -0,47$; $p = 0,033$); 3-я группа ($r = -0,21$; $p = 0,028$)).

Результаты клинико-анамнестического и инструментального исследований респираторной системы у пациентов со стабильной ИБС, проведенных перед

Таблица 4
Показатели диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ИБС в зависимости от наличия патологии бронхолегочной системы (Me (Lq; Uq))

Table 4
The left ventricle diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease with or without respiratory comorbidity (median (interquartile range))

Показатель, %	1-я группа, 48 (7,2 %)	2-я группа, 248 (37,5 %)	3-я группа, 366 (55,3 %)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
E_m , см / с	48,0 (41,0; 69,0)	49,0 (40,0; 63,0)	49,0 (39,0; 68,0)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
A_m , см / с	57,0 (44,5; 74,5)	61,0 (52,0; 73,0)	53,0 (45,0; 58,0)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	0,046
E_m / A_m	0,79 (0,64; 1,68)	1,0 (0,68; 1,85)	0,70 (0,60; 1,15)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	0,035
DT _{ЛЖ} , мс	175,0 (36,4; 219,0)	204,0 (181,0; 224,5)	131,0 (83,5; 215,0)	0,014	0,038	0,025
IVRT _{ЛЖ} , мс	98,5 (66,0; 108,0)	101,5 (88,0; 108,0)	84,0 (73,9; 104,0)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	0,017
V _{рлж} , см / с	46,0 (35,0; 50,0)	46,0 (40,0; 58,0)	43,0 (38,0; 50,0)	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)						
1-й тип	19 (70,4)	75 (38,1)	123 (75,5)	0,013	$\geq 0,05$	0,001
2-й тип	8 (29,6)	122 (61,9)	40 (24,5)	0,007	$\geq 0,05$	0,001
Всего	27 (56,2)	197 (79,4)	163 (44,5)	0,009	$\geq 0,05$	0,001

плановым коронарным шунтированием, позволили прийти к выводу, с одной стороны, о высокой частоте коморбидности ИБС и патологии бронхолегочной системы, в т. ч. ХОБЛ, с другой — о гиподиагностике этого коморбидного состояния. Так, патология респираторной системы у обследованных пациентов со стабильной стенокардией выявлена в 44,7 % случаев, причем пациентов с впервые диагностированными заболеваниями оказалось в 3 раза больше, чем больных с известным и отягощенным респираторным анамнезом.

Доказано, что сердечно-сосудистые заболевания значимо влияют на тяжесть и прогноз ХОБЛ независимо от ее стадии и являются главными причинами смерти данной когорты пациентов [14]. При заболевании сердца главным показателем, определяющим его исход, является степень дисфункции сердечной мышцы, которая лежит в основе сердечной недостаточности [15]. Согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность клинически выраженной ХСН в российской популяции составляет 5,5 %, что в 3–10 раз выше, чем на западе. Однако если принять во внимание пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, то речь может идти об 11,7 % населения. При ХСН в 4 раза увеличивается риск смерти и именно у больных ИБС и дисфункцией ЛЖ отмечается наихудший прогноз [15].

В результате исследования выявлено, что пациенты с ИБС и как с заболеваниями респираторной системы, так и без таковых были сопоставимы по большому числу клинических и инструментальных показателей; вместе с тем лица с бронхиальной обструкцией характеризовались самым высоким процентом наличия как систолической, так и диастолической дисфункции. У 83,8 % пациентов с ИБС, имевших заболевания респираторной системы, установлен неблагоприятный — обструктивный — тип вентиляционных расстройств. Больные данной группы характеризовались и менее благоприятным сердечно-сосудистым фоном — чаще имели в анамнезе перенесенные ИМ, ОНМК и СД. В ранее проведенных исследованиях также указывается на существенно более высокие показатели возраста, ожирения, тяжести миокардиальной дисфункции и других атрибутов высокого сердечно-сосудистого риска больных с сопутствующей ХОБЛ [13]. Таким образом, можно предполагать взаимоотягощающий кардиопульмональный континуум с позиции развития и прогрессирования дисфункции ЛЖ, подтверждая версию о том, что дисфункция развивается параллельно как при патологии легких, так и при ИБС, усугубляясь при сочетании этих заболеваний.

Увеличение доли больных с нарушенной диастолической функцией показано в ряде исследований среди пациентов как с изолированной ХОБЛ, так и с коморбидной патологией [16]. Согласно данным литературы, изменения отделов сердца идут параллельно и прогрессируют с увеличением степени тяжести бронхиальной обструкции [17]. Так, *А.А. Некрасовым* показано, что у больных с обструктивными заболеваниями легких без ИБС развиваются диасто-

лическая дисфункция и структурная перестройка не только правых, но и левых отделов сердца еще до значительного снижения ФВЛЖ [18].

Обсуждая механизм представленных в настоящем исследовании фактов, следует признать, что нарушения функции дыхания у пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы обусловлены проявлением прежде всего сердечной недостаточности. У данной категории пациентов наряду с закономерным рестриктивным паттерном нарушения дыхания, связанным с застойными явлениями в малом круге кровообращения, может наблюдаться и обструкция дыхательных путей. Механизм преобладающей обструкции обусловлен наружной компрессией бронхов, набуханием их слизистой оболочки и гиперреактивностью на фоне интерстициального отека легких. Подобного рода бронхообструкция является преходящим феноменом, исчезающим после стабилизации гемодинамики [19].

Вопрос патогенеза нарушения морфофункционального состояния ЛЖ у пациентов с кардиопульмональной патологией остается дискуссионным. Согласно данным *Л.И. Козловой и соавт.*, у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ основное влияние на гемодинамику оказывает состояние левых камер сердца. В качестве наиболее ранних изменений гемодинамики зарегистрированы нарушения функции ЛП с увеличением его объема и признаки диастолической дисфункции ЛЖ, позднее — признаки дилатации ПЖ, а затем — признаки его гипертрофии и дилатации ПП [20]. По данным *Н.Ю. Григорьевой*, при стабильной стенокардии не выше II ФК, сочетанной с ХОБЛ не выше II стадии, происходит только гипертрофия ЛЖ и ПЖ без дилатации полостей, а признаки диастолической дисфункции ЛЖ и ПЖ выявляются у всех пациентов [9].

В исследовании *B.M. Smith et al.* показано, что уровень ООЛ ассоциировался с повышением толщины стенки ЛЖ (ММЛЖ) независимо от уровня АД и других традиционных кардиологических факторов риска среди пожилых курильщиков с легкой и умеренной ХОБЛ. Кроме того, показано, что уровень гиперинфляции легких (ООЛ) ассоциировался с более высоким соотношением ИММЛЖ и КДО. Связи между ВГО, ОЕЛ и параметрами сердечной гемодинамики не выявлены [21]. Высказано предположение, что гиперинфляция легких как основной морфологический субстрат ХОБЛ приводит к изменению плеврального давления, что повышает субэпикардальное давление, давление в ЛЖ, тем самым усиливая нагрузку на стенку ЛЖ. Это может отражать механизм, при помощи которого гиперинфляция ассоциируется с ММЛЖ [21].

Кроме того, известно, что артериальная гипоксемия на фоне респираторной патологии стимулирует рост волокон эластина и коллагена, что также способствует развитию гипертрофии миокарда ЛЖ и формированию диастолической дисфункции [4]. По мнению *P. Bahattacharyya et al.*, кроме гипоксемии, диастолическая дисфункция у пациентов с ХОБЛ развивается вследствие девиации ПЖ и смещения МЖП

в сторону ЛЖ, препятствуя таким образом нормальному наполнению ЛЖ. Не исключено и влияние длительного применения β_2 -агонистов на формирование гипертрофии миокарда [22]. При коморбидности ХОБЛ и ИБС усугубление вносят и изменения вследствие атеросклеротического повреждения коронарных сосудов [9].

Заключение

По результатам исследования сделан вывод о том, что при нормальной систолической функции миокарда диастолическая дисфункция ЛЖ преимущественно 1-го типа верифицирована у > 50 % пациентов с ИБС. Наличие хронической бронхообструкции увеличивает вероятность развития как систолической, так и диастолической дисфункции сердца. Выявленная зависимость между параметрами дыхания и показателями, оценивающими состояние миокарда, свидетельствует о возможном взаимоотягивающем влиянии патологии респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Конфликт интересов отсутствует.

The authors do not have any conflict of interest.

Литература

1. Назаров Б.М., Зыков К.А., Ратова Л.Г. и др. Нужна ли спирометрия при сердечно-сосудистых заболеваниях? *Системные гипертензии*. 2013; 2: 69–74.
2. Баздырев Е.Д., Байракова Ю.В., Казачек Я.В. и др. Патология респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 112 (5): 46–50.
3. Каменская О.В., Клинова А.С., Ломиворотова В.В. и др. Риск развития осложнений при коронарном шунтировании с учетом эффективности легочной вентиляции. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015; 19 (3): 68–73.
4. Кравчун П.Г., Делевская В.Ю. Взаимосвязь бронхообструкции с диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014; 13 (4): 48–53.
5. Мухаметзянова Н.А., Валеева М.Р. Возможности доплерографии в диагностике ранних нарушений диастолической функции миокарда. *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 8 (6): 70–75.
6. Тарасов А.В., Миллер О.Н., Поздняков Ю.М. и др. Выбор антиаритмической терапии у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка, осложненной фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (8): 66–72.
7. Баздырев Е.Д., Герасимова Е.Б., Поликутина О.М. и др. Сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2014; 1: 22–27.
8. Ибрагимова М.И., Масуев К.А., Алиева К.Н., Шуайпова П.К. Оценка диастолической функции левого и правого желудочков сердца у больных пожилых и старческого возраста с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Вестник ДГМА*. 2013; 3: 25–28.

9. Григорьева Н.Ю. Современный взгляд на ремоделирование миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2010; 4: 77–82.
10. Лямина Н.П., Носенко А.Н., Разборова И.Б. и др. Кардиопротективный эффект физической реабилитации у пациентов с диастолической дисфункцией ишемического генеза, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012; 8 (3): 415–419.
11. Casale P.N., Devereux R.B., Milner M. et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 173–178.
12. Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. М.: Реал Тайм; 2006.
13. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Теблов К.И. и др. Оптимизация лечения больных ХСН с кардиопульмональной патологией. *Трудный пациент*. 2014; 12 (4): 12–18.
14. Акрамова Э.Г. Клиническое значение исследования сердца у больных ХОБЛ. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 1: 41–47.
15. Тамарченко И.П., Позднякова Н.В., Секерко С.А., Соловьева К.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка при ишемической болезни сердца: оценка эффективности телмисартана и эналаприла в лечении. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 1: 47–53.
16. Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б. Особенности внутрисердечной и легочной гемодинамики по данным эхокардиографии у больных хронической обструктивной болезнью легких при наличии сочетанной патологии. *Пульмонология*. 2009; 3: 55–60.
17. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система. Пермь: Пресстайм; 2008.
18. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко О.В., Круглова И.С. Ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский альманах*. 2011; 3: 112–115.
19. Беловол А.Н., Князькова И.И., Гридасова Л.Н. Диагностика хронической сердечной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Научные ведомости*. Серия: Медицина. Фармация. 2014; 24 (28): 17–26.
20. Павленко В.И. Некоторые особенности структурно-функционального состояния правых отделов сердца и легочной гемодинамики при совместном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011; 42: 22–27.
21. Smith B.M., Kawut S.M., Bluemke D.A. et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation*. 2013; 127 (14): 1503–1511.
22. Bhattacharyya P., Acharjee D., Ray S.N. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in COPD may manifest myocardial ischemia. *COPD*. 2012; 9 (3): 305–309.

Поступила 15.03.16

УДК [616.127-005.4-06:616.23 / 24]-092

References

1. Nazarov B.M., Zykov K.A., Ratova L.G. et al. Is spirometry needed in patients with cardiovascular diseases? *Sistemnye gipertenzii*. 2013; 2: 69–74 (in Russian).

2. Bazdyrev E.D., Bayrakova Yu.V., Kazachek Ya.V. et al. Respiratory diseases in patients with coronary artery disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 112 (5): 46–50 (in Russian).
3. Kamenskaya O.V., Klinkova A.S., Lomivorotova V.V. et al. Complication risk in coronary artery bypass surgery in dependence of the lung ventilation. *Patologiya krovoobrazheniya i kardiokhirurgiya*. 2015; 19 (3): 68–73 (in Russian).
4. Kravchun P.G., Delevskaya V.Yu. A relationship between bronchial obstruction and the left heart diastolic dysfunction in patients with hypertension and chronic obstructive lung disease. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 13 (4): 48–53 (in Russian).
5. Mukhametzyanova N.A., Valeeva M.R. Possibilities of Doppler echography in early diagnosis of the myocardium diastolic dysfunction. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2015; 8 (6): 70–75 (in Russian).
6. Tarasov A.V., Miller O.N., Pozdnyakov Yu.M. et al. A choice of antiarrhythmic therapy in patients with the left heart diastolic dysfunction complicated by the atrial fibrillation. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011; 10 (8): 66–72 (in Russian).
7. Bazdyrev E.D., Gerasimova E.B., Polikutina O.M. et al. Cardiovascular risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinitsist*. 2014; 1: 22–27 (in Russian).
8. Ibragimova M.I., Masuev K.A., Alieva K.N., Shuaypova P.K. An assessment of the left and right heart diastolic dysfunction in elderly and senile patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Vestnik DGMA*. 2013; 3: 25–28 (in Russian).
9. Grigor'eva N.Yu. Modern aspects of myocardium remodeling in patients with stable angina pectoris and comorbid chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; 4: 77–82 (in Russian).
10. Lyamina N.P., Nosenko A.N., Razborova I.B. et al. Cardio-protective effect of physical rehabilitation in patients with ischaemic diastolic dysfunction underwent transcatheter coronary interventions. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2012; 8 (3): 415–419 (in Russian).
11. Casale P.N., Devereux R.B., Milner M. et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 173–178.
12. Tkachenko S.B., Beresten' N.F. Tissue Doppler Examination of the Myocardium. Moscow: Real Taym; 2006 (in Russian).
13. Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Tebloev K.I. et al. The optimal therapy for patients with chronic heart failure and cardiorespiratory comorbidity. *Trudnyy patsient*. 2014; 12 (4): 12–18 (in Russian).
14. Akramova E.G. Clinical significance of heart examination in patients with COPD. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2012; 1: 41–47 (in Russian).
15. Tamarchenko I.P., Pozdnyakova N.V., Sekerko S.A., Solov'eva K.V. The left heart diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease: efficacy of telmisartan and enalapril. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2010; 1: 47–53 (in Russian).
16. Shoykhet Ya.N., Klester E.B. Intracardiac and pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity according to echocardiography findings. *Pul'monologiya*. 2009; 3: 55–60 (in Russian).
17. Tuev A.V., Mishlanov V.Yu. Chronic obstructive lung diseases and the cardiovascular system. Perm': Presstaim; 2008 (in Russian).
18. Nekrasov A.A., Kuznetsov A.N., Mel'nichenko O.V., Kruglova I.S. Heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy al'manakh*. 2011; 3: 112–115 (in Russian).
19. Belovol A.N., Knyaz'kova I.I., Gridasova L.N. Diagnosis of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nauchnye vedomosti. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2014; 24 (28): 17–26 (in Russian).
20. Pavlenko V.I. Some features of the right heart and pulmonary hemodynamics in co-existing chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* 2011; 42: 22–27 (in Russian).
21. Smith B.M., Kawut S.M., Bluemke D.A. et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation*. 2013; 127 (14): 1503–1511.
22. Bhattacharyya P., Acharjee D., Ray S.N. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in COPD may manifest myocardial ischemia. *COPD*. 2012; 9 (3): 305–309.

Received March 15, 2016

UDC [616.127-005.4-06:616.23 / 24]-092

Информация об авторах

Баздырев Евгений Дмитриевич – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; тел.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Поликутина Ольга Михайловна – к. м. н., заведующая лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; тел.: (905) 900-20-55; e-mail: ompol@rambler.ru

Каличенко Надежда Анатольевна – врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»; тел.: (904) 997-90-32; e-mail: ms.kalichenko@mail.ru

Слепынина Юлия Сергеевна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; тел.: (905) 962-59-54; e-mail: Yulia42@rambler.ru

Павлова Вера Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (951) 570-57-86; e-mail: vera.4447.kem@mail.ru
Барбараш Ольга Леонидовна – д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (905) 969-64-35; e-mail: olb61@mail.ru

Author information

Bazdyrev Evgeniy Dmitriyevich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Neurovascular Disorders, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Polikutina Olga Mikhailovna, PhD, Head of Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Diagnostic Methods Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (905) 900-20-55; e-mail: ompol@rambler.ru

Kalichenko Nadezhda Anatol'evna, Cardiologist at Department of Emergency Cardiology, Kemerovo City Cardiology Institution; tel.: (904) 997-90-32; e-mail: ms.kalichenko@mail.ru

Slepykina Yuliya Sergeevna, PhD, Researcher at Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Diagnostic Methods Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (905) 962-59-54; e-mail: Yulia42@rambler.ru

Pavlova Vera Yur'evna, PhD, Associate Professor at Department of General Internal Medicine, Kemerovo State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (951) 570-57-86; e-mail: vera.4447.kem@mail.ru
Barbarash Olga Leonidovna, MD, Professor, Director of Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Head of Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (905) 969-64-35; e-mail: olb61@mail.ru

Легочная гиперинфляция и риск переломов у больных хронической обструктивной болезнью легких

Е.В.Кочетова

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»: 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, просп. Ленина, 33

Резюме

Целью исследования явилось изучение у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легочной гиперинфляции (ЛГ) и риска переломов с помощью компьютерной программы FRAX. *Материалы и методы.* Обследованы пациенты с ХОБЛ ($n = 125$: мужчины с длительным стажем курения; индекс курильщика — 240, стаж курения — 40 пачко-лет). Оценка 10-летнего риска остеопоротических переломов проводилась с помощью компьютерной программы FRAX. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на многомодульной установке MasterLab (Erich Jaeger, Германия). *Результаты.* Показатели ЛГ возрастали по мере усугубления стадии ХОБЛ. Максимальный уровень общей емкости легких (ОЕЛ) наблюдался у пациентов с ХОБЛ IV стадии — $131,43 \pm 38,99\%$. При III стадии ХОБЛ ОЕЛ составляла $126,68 \pm 21,58\%$, при II стадии — $115,39 \pm 23,68\%$. ОЕЛ достоверно возрастала с ухудшением стадии ХОБЛ ($p < 0,05$). В группе лиц с уровнем остаточного объема легких (ООЛ) $< 200\%$ долж. высокий риск (> 3) перелома шейки бедра выявлен у 24,24 % больных, с уровнем ООЛ $> 200\%$ долж. — у 45,71 %. *Заключение.* Показатели ЛГ и высокий риск переломов были максимальными у больных IV стадии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гиперинфляция, риск переломов, FRAX.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-336-339

Lung hyperinflation and the risk of fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease

E.V.Kochetova

Petrozavodsk State University: 33, Lenina av., Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia

Summary

The purpose of this study was to investigate an association between lung hyperinflation and the risk of bone fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods.* The study involved 125 smokers with COPD. The patients treated with systemic steroids were excluded from the study. Lung function and bone mineral density were measured in all the patients. The risk of osteoporotic bone fractures was calculated by FRAX tool. *Results.* Lung hyperinflation increased according to the COPD stage. The highest total lung capacity (TLC) was observed in patients with 4 stage COPD ($131.43 \pm 38.99\%$ pred.) followed by $126.68 \pm 21.58\%$ pred. in 3 stage COPD and $115.39 \pm 23.68\%$ pred. in 2 stage COPD ($p < 0.05$). The highest risk of hip fracture (> 3) was calculated for 24.24% of patients with residual lung volume (RV) $< 200\%$ pred. and for 45.71% of patients with RV $> 200\%$ pred. *Conclusions.* The risk of hip fracture was significantly associated with the severity of hyperinflation in COPD patients. The highest risk of fractures was found in patients with 4 stage COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hyperinflation, risk of fractures, FRAX.

Современное представление о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) затрагивает не только выраженность бронхиальной обструкции, которая традиционно определяла степень тяжести ХОБЛ, но и легочную гиперинфляцию (ЛГ) — повышенную воздушность легочной ткани. Данный феномен связан с неполным опорожнением альвеол во время выдоха и является основой воздушной ловушки. Отражением ЛГ является увеличение объемов легких — функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема (ООЛ), общей емкости (ОЕЛ) легких и снижение инспираторной емкости [1–3]. Интересным аспектом патогенеза ЛГ является связь ЛГ с системными эффектами ХОБЛ — ЛГ ассоциирована с системным воспалением при ХОБЛ [4]. Остеопороз как проявление системного эффекта ХОБЛ и важнейшего коморбидного состояния привлекает все большее внимание исследователей. Эмфизематозный фенотип ХОБЛ часто сочетается с остеопорозом [5–7]. Представляет интерес

изучение ЛГ и остеопороза, а также связь ЛГ и риска остеопоротических переломов у больных ХОБЛ.

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по остеопорозу (IOF) и Всемирной организации здравоохранения, риск перелома, связанного с хрупкостью костей, должен выражаться в виде абсолютного риска, т. е. вероятности события за 10-летний период. Перспективным методом оценки остеопоротических переломов является компьютерная программа FRAX (2008), с помощью которой рассчитывается 10-летняя вероятность перелома шейки бедра (ПШБ) и других типичных переломов, связанных с остеопорозом [8–10]. FRAX включает показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ) шейки бедра, а также возраст, пол, рост, массы тела и 7 наиболее значимых клинических факторов риска — предшествующий перелом, перелом бедра у родителей, курение, лечение глюкокортикостероидами (ГКС), ревматоидный артрит, вторичный остеопороз, прием алкоголя > 3 доз в день.

Абсолютный риск для ПШБ > 3 является высоким [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи показателей ЛГ и риска остеопоротических переломов, а также оценка ЛГ в зависимости от стадии ХОБЛ.

Материалы и методы

Обследованы больные ХОБЛ ($n = 125$: мужчины с длительным стажем курения: индекс курильщика — 240; 40 пачко-лет (30–47); средний возраст $61,2 \pm 5,7$ года); II стадия выявлена у 48 больных; III — у 61; IV — у 16 больных ХОБЛ). Исследование одобрено Этическим комитетом ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А.Баранова».

При постановке диагноза за основу взята классификация Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for chronic obstructive lung disease — GOLD*, 2009).

Из исследования были исключены лица, получавшие в качестве базисной терапии системные ГКС и имевшие другие сопутствующие заболевания, которые могли оказывать самостоятельное влияние на метаболизм костной ткани.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на многомодульной установке *MasterLab* (*Jaeger*, Германия). Газообмен оценивался с помощью комплекса *Easy Blood Gas* (*Medica Corp.*, США), а также пульсоксиметров.

Исследование функции внешнего дыхания включало проведение спирометрии, общей бодиплетизмографии (измерение ФОЕ, определение жизненной емкости легких, ОЕЛ, ООЛ, исследования диффузионной способности легких (DL_{CO}) и ее отношения к альвеолярному объему). Также исследованы показатели газообмена (PaO_2 , $PaCO_2$, SaO_2), толерантности к физической нагрузке при проведении 6-минутного шагового теста и степень одышки (по шкале MRC).

Исследование МПКТ поясничного отдела позвоночника в прямой проекции и проксимального отдела бедренной кости (шейка, область Варда, большой вертел) проводилось методом рентгеновской абсорбциометрии на денситометре *Lunar DPX-NT* (*General Electric Company*, США). МПКТ выражено стандартным отклонением (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы (Т-критерий). Остеопения диагностирована при значениях Т-критерия от -1 до $-2,5$ SD, остеопороз — при SD $< -2,5$.

Оценка 10-летнего риска остеопоротических переломов рассчитывалась с помощью компьютерной программы FRAX. У всех пациентов оценены факторы риска остеопороза, включенные в методику оценки 10-летнего риска остеопоротических переломов (FRAX, 2008): возраст, пол, предшествующие переломы; перелом бедренной кости у родителей; курение, злоупотребление алкоголем; прием ГКС, ревматоидный артрит. Для расчета риска по методике FRAX использовался Т-критерий по шейке бедренной кости.

Результаты исследования обработаны с помощью IBM-совместимого компьютера с процессором *Pentium* с использованием *Microsoft Office Excel* (2003) и пакета статистических программ *Statistica 6.0*. Перед проведением статистического анализа количественные признаки проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для нормально распределенных признаков определены средние величины и стандартное отклонение ($M \pm s$, где M — среднее арифметическое, s — стандартное отклонение), для признаков, распределенных отклонительно от нормального, — медиана и интерквартильный размах ($A (L-H)$, где A — медиана, L — нижний квартиль, H — верхний квартиль). Статистический анализ проводился непараметрическими методами — сравнение методами ANOVA Краскела–Уоллиса (для ≥ 3 независимых групп), Манна–Уитни (для 2 независимых групп), Уилкоксона (для 2 зависимых групп) и анализ корреляции методом Спирмена (*О.Ю.Реброва*, 2003).

Результаты и обсуждение

Показатели ЛГ легких возрастали по мере усугубления стадии ХОБЛ. Максимальный уровень ОЕЛ наблюдался у пациентов с ХОБЛ IV стадии ($131,43 \pm 38,99$ %). ОЕЛ при III стадии ХОБЛ составляла $126,68 \pm 21,58$ %, при II стадии — $115,39 \pm 23,68$ % (табл. 1). ОЕЛ достоверно возрастала с ухудшением стадии ХОБЛ ($p < 0,05$). В ходе исследования выявлено достоверное возрастание ООЛ по мере ухудшения стадии ХОБЛ ($p < 0,001$). Так, у пациентов с ХОБЛ II стадии ООЛ составил $176,6 \pm 62,37$ %, III стадии — $226,19 \pm 51,63$ %, IV стадии — $271,76 \pm 60,5$ % (см. табл. 1).

Минимальный уровень ООЛ / ОЕЛ ($138,51 \pm 28,9$ %) наблюдался у пациентов с ХОБЛ II стадии, в случае III стадии — $164,82 \pm 24,51$ %, а максимальный уровень ООЛ / ОЕЛ у пациентов с ХОБЛ IV стадии составил $192,54 \pm 34,41$ % (см. табл. 1).

Установлены достоверные корреляционные связи ООЛ / ОЕЛ и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) (обратная связь средней силы $r = -0,4$; $p < 0,05$) и ООЛ / ОЕЛ и DL_{CO} ($r = -0,39$; $p < 0,05$).

По уровню ООЛ все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — > 200 %_{долж.}, 2-я — < 200 %_{долж.}. В группе лиц с уровнем ООЛ < 200 %_{долж.} высокий риск (> 3) ПШБ был выявлен у 24,24 % больных, > 200 %_{долж.} — у 45,71 % (табл. 2).

Таблица 1
Показатели ЛГ у больных ХОБЛ; %
Table 1
Lung hyperinflation parameters in patients with COPD, %

Стадия ХОБЛ	ОЕЛ	ООЛ	ООЛ / ОЕЛ
II	$115,39 \pm 23,68$	$176,60 \pm 62,37^*$	$138,51 \pm 28,92$
III	$126,68 \pm 21,58$	$226,19 \pm 51,63^{**}$	$271,76 \pm 60,5^*$
IV	$131,43 \pm 38,99$	$271,76 \pm 60,5^{**}$	$192,54 \pm 34,42^*$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.
Notes. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

Таблица 2
Риск ПШБ и частота остеопороза
в зависимости от уровня ООЛ; %
Table 2
The risk of hip fracture and prevalence of osteoporosis
in dependence on RV, %

ООЛ	Высокий риск ПШБ, % (FRAX)	Частота остеопороза шейки бедра по данным денситометрии
< 200	24,24	3,03
> 200	45,71	22,86

Больные ХОБЛ II стадии с высоким уровнем ООЛ составили 35,29 %, III стадии – 67,65 %.

При исследовании корреляционных связей между МПКТ и показателями ЛГ установлены достоверные корреляционные связи ООЛ с МПКТ (обратная связь средней силы $r = -0,43$; $p < 0,05$ – для МПКТ области Варда; обратная связь средней силы $r = -0,38$; $p < 0,05$ – для МПКТ бедра в целом). Коэффициент корреляции между ОЕЛ и МПКТ поясничного отдела позвоночника составил $-0,42$ ($p < 0,05$).

Установлены достоверные корреляционные связи ООЛ / ОЕЛ и ОФВ₁ (обратная связь средней силы $r = -0,4$; $p < 0,05$) и ООЛ / ОЕЛ и DL_{CO} (обратная связь средней силы $r = -0,39$; $p < 0,05$).

Согласно современной концепции, ХОБЛ относится к системным заболеваниям, атрибутом которого является системное воспаление [12]. Наиболее ярким фенотипом ХОБЛ с системными проявлениями является эмфизематозный. Не случайно именно с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ ассоциирована частота такого коморбидного состояния, как остеопороз. Выраженность эмфиземы коррелирует с потерей костной массы, а также с уровнем интерлейкинов-1 β , -6 и фактора некроза опухоли- α [13].

Механизм взаимосвязи ЛГ и остеопороза многогранен. С одной стороны, имеет значение роль системного воспаления, с другой – пациенты с ЛГ вынуждены ограничивать физическую активность в связи с тяжелой одышкой. Малоподвижный образ жизни больных ХОБЛ усугубляет порочный круг – остеопороз прогрессирует, риск переломов возрастает. Возникновение переломов, кроме длительной иммобилизации, приводит к еще более значимому ухудшению легочной функции, серьезно влияя на прогноз [14].

Заключение

По результатам исследования у больных ХОБЛ установлены достоверные корреляционные связи показателей ЛГ с МПКТ. В связи с более высоким риском остеопоротических переломов пациенты с высоким уровнем ООЛ являются достаточно уязвимыми в отдаленном будущем.

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- показатели ЛГ были максимальными у больных ХОБЛ IV стадии;

- в ходе исследования выявлено достоверное возрастание ООЛ и ОЕЛ по мере ухудшения стадии ХОБЛ;
- в группе лиц с уровнем ООЛ > 200 %_{долж.} высокий риск ПШБ выявлен у 45,71 %, с уровнем ООЛ < 200 %_{долж.} – у 24,24 %;
- установлены достоверные корреляционные связи показателей ЛГ с МПКТ.

Конфликт интересов отсутствует.

The authors do not have any conflict of interest.

Литература

1. Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ. *Практическая пульмонология* 2006; 2: 11–16.
2. O'Donnell D.E. Dynamic lung hyperinflation and its clinical implication in COPD. *Rev. Mal. Respir.* 2009; 26: 19–29.
3. O'Donnell D.E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 180–184.
4. Gatta D., Aliprandi G., Pini L. et al. Dynamic pulmonary hyperinflation and low grade systemic inflammation in stable COPD patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15 (9): 1068–1073.
5. Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 885–890.
6. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 598–604.
7. Bon J.M., Zhang Y., Duncan S.R. et al. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD. *COPD*. 2010; 7 (3): 186–191.
8. Kanis J.A., Gluer C.C. For the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int.* 2000; 11: 192–202.
9. Kanis J.A., Black D., Cooper C. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2002; 3: 527–536.
10. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAXTM and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int.* 2008; 19 (4): 385–397.
11. Siminosky K., Leslie W.D., Frame H. et al. Recommendation for bone mineral density reporting in Canada. *Can. Ass. Radiol. J.* 2005; 56 (3): 178–188.
12. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007; 2: 104–116.
13. Bai P., Sun Y., Jin J. et al. Disturbance of the OPG / RANK / RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir. Res.* 2011, 12: 157.
14. Ensrud K.E., Thompson D.E., Cauley J.A. et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000, 48: 241–249.

Поступила 24.02.16

УДК 616.24-036.12-06:616.71-001.5

References

1. Avdeev S.N. Pulmonary hypertension in patients with COPD. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2006; 2: 11–16 (in Russian).

2. O'Donnell D.E. Dynamic lung hyperinflation and its clinical implication in COPD. *Rev. Mal. Respir.* 2009; 26: 19–29.
3. O'Donnell D.E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 180–184.
4. Gatta D., Aliprandi G., Pini L. et al. Dynamic pulmonary hyperinflation and low grade systemic inflammation in stable COPD patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15 (9): 1068–1073.
5. Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 885–890.
6. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 598–604.
7. Bon J.M., Zhang Y., Duncan S.R. et al. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD. *COPD.* 2010; 7 (3): 186–191.
8. Kanis J.A., Gluer C.C. For the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int.* 2000; 11: 192–202.
9. Kanis J.A., Black D., Cooper C. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2002; 3: 527–536.
10. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int.* 2008; 19 (4): 385–397.
11. Siminosky K., Leslie W.D., Frame H. et al. Recommendation for bone mineral density reporting in Canada. *Can. Ass. Radiol. J.* 2005; 56 (3): 178–188.
12. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disorder. *Pul'monologiya* 2007; 2: 104–116 (in Russian).
13. Bai P., Sun Y., Jin J. et al. Disturbance of the OPG / RANK / RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir. Res.* 2011; 12: 157.
14. Ensrud K.E., Thompson D.E., Cauley J.A. et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 241–249.

Received February 24, 2016

UDC 616.24-036.12-06:616.71-001.5

Информация об авторе

Кочетова Екатерина Викторовна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»; тел.: (8142) 76-44-45; e-mail: 67011@mail.ru

Author information

Kochetova Ekaterina Viktorovna, PhD, Associate Professor at Department of Hospital Internal Medicine, Petrozavodsk State University; tel.: (8142) 76-44-45; e-mail: 67011@mail.ru

Новый принцип диагностики нарушений проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны

Е.В.Бабарсков, А.П.Мазурик, А.В.Черняк, З.Р.Айсанов, А.Г.Чучалин

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

Резюме

Установлена взаимосвязь между интегральной измеряемой концентрацией СО в выдыхаемом воздухе — C_m (ppm), диффузионной способностью мембраны — D_m (мл / мин / мм рт. ст.), альвеолярным объемом легких — V_a (л) и общим «мертвым» объемом — V_d (л), (анатомический + приборный), при этом приняты во внимание следующие основные спирометрические параметры: дыхательный объем — V_t (л), полное время респираторного цикла — V_f (л) при различных режимах дыхания и концентрация СО — C_e (ppm) во вдыхаемом воздухе. Целью исследования явился расчет D_m и V_a при использовании известных значений концентрации СО. Материалы и методы. Предварительно были рассчитаны значения выдыхаемой концентрации СО и проведен анализ экспериментальных показателей здорового добровольца со следующими должными значениями: $D_m = 60$; $V_a = 7,0$. Решение обратной задачи (система 2 алгебраических уравнений), т. е. вычисление реальных значений D_m и V_a выполнено с учетом экспериментальных данных. Результаты и обсуждение. При $C_e = 0,42$ и $V_d = 0,3$ в эксперименте при спонтанном дыхании ($V_t = 1,0$; $T_c = 6$) $C_{ms} = 1,44$. При глубоком форсированном дыхании ($V_t = 5,0$; $T_c = 6$) $C_{mf} = 1,17$, после задержек дыхания на время $T = 5, 10, 15, 25$ с $C_{mt} = 1,75; 1,99; 2,11; 2,24$ соответственно. Расчетные значения концентрации СО отличаются от экспериментальных данных на $\leq 10\%$. Решение обратной задачи определяется 2 безразмерными параметрами: $R_s = (C_{mf} - C_e) / (C_{ms} - C_e)$; $R_t = (C_{mt} - C_e) / (C_{mf} - C_e)$. Значения D_m и V_a , рассчитанные по экспериментальным данным, отличаются от должных значений на $\leq 15\%$. Для рутинных расчетов разработана интерактивная система (калькулятор), позволяющая решать обратную задачу в режиме реального времени. Заключение. Полученные результаты могут быть положены в основу разработки нового метода оценки D_m и V_a без использования баллонов с тестовыми газовыми смесями.

Ключевые слова: выдыхаемый монооксид углерода, карбоксигемоглобин, диффузионная способность легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-340-344

A novel diagnostic principle for alveolar-capillary membrane permeability disorders

E.V.Babarskov, A.P.Mazurik, A.V.Chernyak, Z.R.Aysanov, A.G.Chuchalin

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

Summary

The aim of this study was to estimate the diffusing capacity of the alveolar-capillary membrane (D_m) and the alveolar volume of the lungs (V_a) based on measured CO concentration and basic spirometric parameters. Methods. Previously, we calculated CO concentration in the exhaled air during tidal and forced breathing. Experimental data of a healthy volunteer were analyzed with presumable predicted values of $D_m = 60$ and $V_a = 7.0$. Then, the real D_m and V_a were estimated. Results. We determined an equation for the present case (male; 176 cm of height; 50 years of age). This equation was too intricate for the routine use, so we developed an online calculator to estimate values in the real-time regimen on the basis of DELPHI platform. Conclusion. Our findings could make reasonability for further investigation to develop a new method for D_m and V_a estimation that could be more feasible because it do not need test gas mixtures.

Key words: exhaled carbon monoxide, carboxyhemoglobin, lung diffusing capacity.

В работе [1] установлена взаимосвязь между интегральной измеряемой концентрацией СО в выдыхаемом воздухе — C_m (ppm), диффузионной способностью мембраны — D_m (мл / мин / мм рт. ст.), альвеолярным объемом легких — V_a (л) и общим «мертвым» объемом — V_d (л), (анатомический + приборный). При этом приняты во внимание следующие основные спирометрические параметры: дыхательный объем — V_t (л), полное время респираторного цикла — V_f (л) при различных режимах дыхания и концентрация СО — C_e (ppm) во вдыхаемом воздухе.

Целью данной работы явилось постороннее алгоритма решения обратной задачи, т. е. расчет диффузионной способности мембраны и альвеолярного объема легких по значениям измеряемой концентрации СО и основным спирометрическим параметрам дыхательных маневров при проведении измерений.

Определяющее влияние на измеряемую концентрацию оказывает скорость вентиляции легких, которая характеризуется величиной дыхательного объема и временем его экспозиции в альвеолярном объеме, т. е. полным временем респираторного цикла.

Материалы и методы

Аппроксимируем реальный паттерн дыхания треугольным, т. е. положим, что скорости вдоха и выдоха равны, при этом высотой данного равнобедренного треугольника является дыхательный объем, а основанием — полное время респираторного цикла. В таком случае вполне применима описанная в работе [1] модель газообмена. Рассмотрим простейший дыхательный маневр, состоящий из перехода от спонтанного к глубокому форсированному

дыханию с последующей его задержкой. Введем следующие безразмерные определяющие параметры:

$$R_1 = \frac{\Delta V_S}{\Delta V}; R_2 = \frac{\Delta V_{SF}}{\Delta V}; R_3 = \frac{V_D}{\Delta V},$$

где ΔV_S , ΔV – значения дыхательных объемов при спонтанном и глубоком форсированном дыхании соответственно; ΔV_{SF} – резервный объем вдоха; V_D – величина «мертвого» объема.

Предположим, что измерения концентрации СО производятся непрерывно при последовательном переходе от спонтанного C_{MS} к глубокому форсированному дыханию C_M и его задержке на время T (C_{MT}). Введем вместо альвеолярного объема V_A и коэффициента переноса ($K_M = D_M \cdot (P_B - 47)$), где P_B – барометрическое давление, при этом новые параметры будут следующими:

$$X = \frac{\Delta V}{V_A}; Y = \frac{K_M}{\Delta V}.$$

В результате получаем следующие выражения для расчета измеряемых концентраций:

$$\begin{aligned} C_{MS} &= \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \cdot \left(\frac{R_3}{R_1} + F_S \right); \\ C_M &= \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \cdot (R_3 + F_F); \\ C_{MT} &= \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \cdot (R_3 + F_F \cdot \exp(-X \cdot Y \cdot T)). \end{aligned} \quad (1)$$

где F_S , F_F – известные функции параметров R_1 , R_2 , R_3 , X , Y и времени респираторного цикла – T_{CS} , T_{CF} при спонтанном и форсированном дыхании соответственно.

Для определения равновесной концентрации из соотношения (1) имеется выражение:

$$\tilde{C} = \frac{C_{MS} - C_E \cdot \left(\frac{R_3}{R_1} + F_S \right)}{1 - \left(\frac{R_3}{R_1} + F_S \right)}. \quad (2)$$

Подставляя его во 2-е и 3-е соотношения (1), получаем следующую систему алгебраических уравнений для решения обратной задачи:

$$\begin{cases} (1 - R_3) \cdot (1 - R_T) + F_F \cdot (R_T - \exp(-X \cdot Y \cdot T)) = 0; \\ 1 - R_3 - \left(1 - \frac{R_3}{R_1} \right) \cdot R_S - F_F + R_S \cdot F_S = 0. \end{cases} \quad (3)$$

Параметры R_T , R_S представляют собой безразмерные комплексы измеряемых концентраций:

$$\begin{aligned} R_T &= \frac{C_{MT} - C_E}{C_M - C_E}; \\ R_S &= \frac{C_M - C_E}{C_{MS} - C_E}. \end{aligned} \quad (4)$$

Для решения обратной задачи нет необходимости отдельно измерять концентрацию СО во вдыхаемом воздухе C_E . Достаточно просто обнулить прибор перед началом измерений.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 приведены приборная диаграмма измеряемой концентрации СО при различных режимах дыхания и ее динамика при последовательных задержках глубокого форсированного дыхания, полученная в работе [2].

Исследования выполнены при помощи здорового добровольца, диффузионная способность мембраны которого составила следующие значения:

$D_M \approx 60$ мл / мин / мм рт. ст. ($K_M \approx 43$ л / мин)_{долж.}, а альвеолярный объем легких – $V_A \approx 7,0$ л.

Концентрация СО измерена при спонтанном и глубоком форсированном дыхании со следующими параметрами: $\Delta V_S \approx 1,0$ л; $T_{CS} \approx 6$ с, $\Delta V \approx 5,0$ л; $T_{CF} \approx 6$ с соответственно, с последующими задержками дыхания. С учетом того, что $\Delta V_{SF} \approx 3,0$ л; $V_D = 0,3$ л, значения расчетных параметров следующие: $R_1 = 0,2$; $R_2 = 0,6$; $R_3 = 0,06$; $X = 0,7123$; $Y = 8,60$, при этом $F_F = 0,5991$; $F_S = 2010$.

Соотношение (1) с учетом (2) позволяет сопоставить расчетные значения с экспериментальными при различных значениях времени задержки дыхания.

На рис. 2 представлена расчетная зависимость измеряемой концентрации от времени задержки дыхания и экспериментальные данные работы [2].

Из приведенных результатов следует, что отличие расчетных данных от экспериментальных не превышает 10 %, поэтому можно предположить применимость представленной математической модели для решения обратной задачи.

В соответствии с экспериментальными данными $T = 10$ с. При использовании соотношения (4) получаются следующие значения безразмерных определяющих параметров: $R_T = 2,0933$; $R_S = 0,7353$. Система алгебраических уравнений (3) решается итерационным методом Ньютона. В качестве начального приближения принимаем приведенные значения $X_0 = 0,7143$; $Y_0 = 8,60$. В результате на осно-

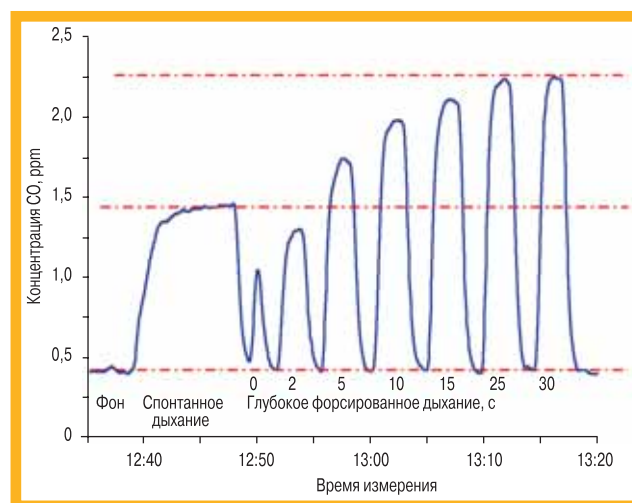


Рис. 1. Диаграмма измеряемой концентрации СО в выдыхаемом воздухе при различных режимах дыхания и ее динамика при последовательных задержках глубокого форсированного дыхания [2]
Figure 1. Diagram of measured exhaled CO concentration in different breathing patterns and its change in consecutive breath-holdings [2]

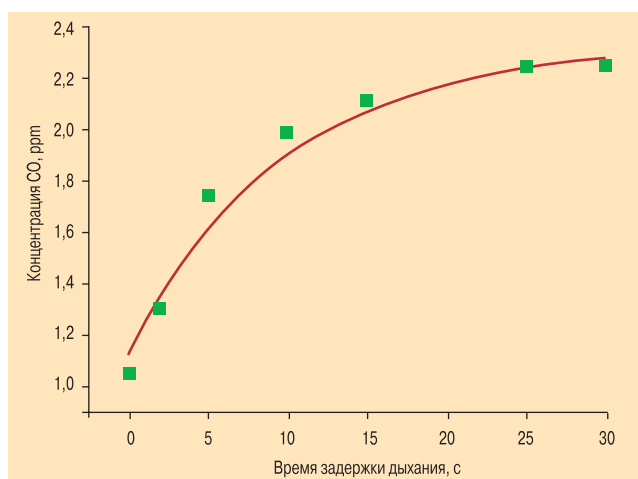


Рис. 2. Зависимость измеряемой концентрации СО от времени задержки дыхания (сплошная линия – расчет, квадратные маркеры – эксперимент)

Figure 2. Relationship between measured carbon monoxide and breath holding time (a solid line, estimated values; squared markers, experimental values)

вании приведенных экспериментальных данных получаем: $V_A = 6,59$ л; $D_M = 70,32$ мл / мин / мм рт. ст. ($K_M = 49,93$ л / мин).

В настоящее время нет единого мнения о функциональной связи должного значения диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны для СО с основными антропометрическими параметрами человека. Это связано с тем, что для измерений используются 2 принципиально различных метода. Первый из них, предложенный *F. Roughton* и *R. Forster* (1957) [3], основан на измерении общей диффузионной способности легких для СО (DL_{CO}) при разных показателях содержания кислорода в тестовой газовой смеси (нормоксия и гипероксия). Второй метод, предложенный позднее *H. Guenard et al.* (1987) [4], основан на измерении общей диффузионной способности легких для NO. При использовании результатов метаанализа [5], включающего 17 исследований, в которых определялось соотношение общей (DL_{CO}) и мембранной (D_M) диффузионной способности, установлено, что

$$D_M \approx 2 \cdot DL_{CO}. \quad (5)$$

При использовании общепринятых формул для расчета должных значений DL_{CO} [6] продемонстрировано следующее:

$$DL_{CO} = 2,98 \cdot (1,11 \cdot H - 0,066 \cdot A - 6,03) \text{ — мужчины; } (6)$$

$$DL_{CO} = 2,98 \cdot (8,18 \cdot H - 0,049 \cdot A - 2,47) \text{ — женщины; } (7)$$

где H — рост, м; A — возраст, годы; рассчитаны должные значения D_M .

С учетом анатомического «мертвого» объема для расчета должных значений альвеолярного объема легких использованы общепринятые формулы [6]:

$$V_A = 7,99 \cdot H - 7,08 - 0,15 \text{ — мужчины; } (8)$$

$$V_A = 6,60 \cdot H - 5,79 - 0,15 \text{ — женщины; } (9)$$

В результате для конкретно рассматриваемого случая (мужчина, рост — 1,76 м, возраст — 50 лет) рассматриваются следующие уточненные должные значения: $D_M = 60,94$ мл / мин / мм рт. ст.; $V_A = 6,83$ л, т. е. полученное на основе экспериментальных данных расчетное значение диффузионной способности мембраны превышает должное примерно на 15 %, а альвеолярный объем оказывается меньше примерно на 5 %, что находится в нормальных диапазонах исследуемых параметров.

Измерение диффузионной способности легких на практике является достаточно сложной задачей функциональной диагностики, при решении которой необходимо учитывать большое количество факторов, чем обусловлена высокая вариабельность результатов измерений.

В соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [7] результаты измерений считаются приемлемыми, если при выполнении по крайней мере 2 тестов минимальное значение отличается от максимального на $\leq 10\%$, в то время как при проведении спирометрических исследований эта величина должна быть $\leq 5\%$. Поэтому при измерениях диффузионной способности диагностическое значение имеют только данные, свидетельствующие о ее снижении на $\geq 20\%$ долж.

Полученные математические выражения слишком громоздки для рутинных расчетов на практике, поэтому представляется целесообразным создание online-калькулятора, при помощи которого удаленный пользователь, вводя наборы необходимых входных данных, мог бы в режиме реального времени решать обратную задачу.

С этой целью на платформе DELPHI разработана интерактивная система (калькулятор), позволяющая вводить с панели управления следующие данные обследуемого:

1. Пол.
2. Возраст.
3. Рост.
4. Дыхательный объем в режиме спонтанного дыхания.
5. Дыхательный объем в режиме глубокого форсированного дыхания.
6. Резервный объем вдоха.
7. «Мертвый» объем (анатомический + приборный).
8. Время спонтанного респираторного цикла.
9. Время форсированного респираторного цикла.
10. Время задержки дыхания.
11. Выдыхаемая концентрация СО.
12. Выдыхаемая концентрация СО при спонтанном дыхании.
13. Выдыхаемая концентрация СО при форсированном дыхании.
14. Выдыхаемая концентрация СО после задержки форсированного дыхания.
15. Барометрическое давление.

В результате последующих вычислений на панель управления выводятся следующие данные:

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России
Калькулятор
диффузионной способности мембраны
и альвеолярного объема легких

1	Пол (1 - мужской, 0 - женский)
50	Возраст (полных лет)
1.76	Рост (м)
1	Спонтанный дыхательный объем (л)
5	Форсированный дыхательный объем (л)
3	Резервный объем вдоха (л)
0.3	Мертвый объем (л)
6	Время спонтанного респираторного цикла (с)
6	Время форсированного респираторного цикла (с)
10	Время задержки дыхания (с)
0.42	Вдыхаемая концентрация CO (ppm)
1.44	Выдыхаемая спонтанная концентрация CO (ppm)
1.17	Выдыхаемая форсированная концентрация CO (ppm)
1.99	Выдыхаемая с задержкой форсированная концентрация CO (ppm)
760	Барометрическое давление (мм Hg)
70.32	Диффузионная способность мембраны (мл/мин/мм Hg)
115.41	Доля от должного значения (%)
6.59	Альвеолярный объем (л)
96.41	Доля от должного значения (%)
2.43	Равновесная концентрация CO (ppm)
0.43	Концентрация карбоксигемоглобина в крови (%)

Вычисление Выход

Рис. 3. Скриншот панели управления калькулятора
Figure 3. Screenshot of the calculator control panel

1. Диффузионная способность мембраны.
2. Доля от должного значения диффузионной способности.
3. Альвеолярный объем.
4. Доля от должного значения альвеолярного объема.
5. Равновесная концентрация CO.
6. Концентрация карбоксигемоглобина в крови.

Заданная относительная погрешность вычислений — 0,0001. Предельное количество итерационных циклов — 10 000.

На рис. 3 представлен скриншот панели управления калькулятора с входными параметрами и результатами решения подробно рассмотренной обратной задачи. Заданная погрешность вычислений достигается всего за 3 итерационных цикла, что подтверждает эффективность предложенного метода решения.

Заключение

Разработан алгоритм решения обратной задачи. По 3 полученным значениям измеряемой концентрации CO в выдыхаемом воздухе с учетом концентрации CO во вдыхаемом воздухе, величины «мертвого» объема и интегральных спирометрических параметров (дыхательный объем, время респираторного цикла, резервный объем вдоха) при спонтанном и форсированном дыхании с последующей его задержкой рассчитываются диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярный объем легких, равновесная концентрация CO и связанная с ней концентрация карбоксигемоглобина в крови.

С целью автоматизации расчетов разработана интерактивная система (калькулятор), которая может служить основой создания *online*-калькулятора, позволяющего удаленному пользователю в режиме ре-

ального времени при помощи ввода необходимых входных параметров рассчитывать указанные выходные параметры.

Полученные результаты могут быть положены в основу разработки нового метода исследования нарушений диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны легких без использования баллонов с тестовыми газовыми смесями.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Бабарсков Е.В., Степанов Е.В., Шулагин Ю.А., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Перспективы измерений эндогенного монооксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе. *Пульмонология*. 2013; 3: 56–61.
2. Шулагин Ю.А., Степанов Е.В., Чучалин А.Г. и др. Лазерный анализ эндогенной монооксида углерода в выдыхаемом воздухе. В кн.: Труды Института общей физики РАН. М.: Наука; 2005. Т. 61: 135–188.
3. Roughton F, Forster R. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1957; 11: 290–302.
4. Guenard H., Varenne N., Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusion capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir. Physiol.* 1987; 70: 113–120.
5. Hou, Gheorghiu, Huxley, Pfeifer. Supporting Text S1. Description of physiological data and model computations. *Journal.pcbi.1000902.s001.doc*
6. Стандартизация легочных функциональных тестов. Европейское сообщество стали и угля. Люксембург, 1993. *Пульмонология*: прил. 1993.
7. 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.

Поступила 11.09.15
УДК 616.24-092

References

1. Babarskov E.V., Stepanov E.V., Shulagin Yu.A., et al. Perspectives for endogenous carbon monoxide measurement in the exhaled air. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 56–61 (in Russian).
2. Shulagin Yu.A., Stepanov E.V., Chuchalin A.G. et al. Lazer analysis of endogenous carbon monoxide in the exhaled air. Trudy Instituta obshchey fiziki RAN. Moscow: Nauka; 2005. T. 61: 135–188 (in Russian).
3. Roughton F, Forster R. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1957; 11: 290–302.
4. Guenard H., Varenne N., Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusion capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir. Physiol.* 1987; 70: 113–120.

5. Hou, Gheorghiu, Huxley, Pfeifer. Suppoorting Text S1. Description of physiological data and model computations. *Journal.pcbi.1000902.s001.doc*
6. Standardization of lung function testing. European Community for Steel and Coal. Luxemburg 1993, *Pul'monologiya*. 1993; Suppl. (in Russian).
7. 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.

Received September 11, 2015.

UDC 616.24-092

Информация об авторах

Бабарсков Евгений Викторович – к. т. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 396-53-09; e-mail: babarskov@mail.ru

Мазурик Александр Петрович – внештатный консультант по информационным технологиям ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (910) 444-53-76; e-mail: maouzourik@front.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@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

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.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

Author information

Babarskov Evgeniy Viktorovich, PhD in Engineering, Chief Scientist at Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 396-53-09; e-mail: babarskov@mail.ru

Mazurik Aleksandr Petrovich, freelance information technology consultant of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (910) 444-53-76; e-mail: maouzourik@front.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) 965-34-66; e-mail: aisanov@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

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: chuchalin@inbox.ru

Перспективные направления в изучении патогенеза эмпиемы плевры

П.В.Косарева¹, А.В.Хоринко², Д.Г.Амарантов¹

1 – ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России: 614990, Пермь, Петропавловская, 26;

2 – ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»: 614066, Пермь, ул. Баумана, 15

Резюме

Острая неспецифическая эмпиема плевры (ОНЭП) является одной из наиболее тяжелых из всех существующих гнойных патологий. Несмотря на положительные результаты лечения больных эмпиемами плевры (ЭП), на сегодняшний день остается необходимость совершенствования тактики лечения и методов ее прогнозирования. Перспективным в этом отношении является дальнейшее изучение патологической анатомии ОНЭП и определение гистологических критериев острого и хронического гнойного плеврита, плеврогенного пневмосклероза, поскольку морфологические характеристики играют важную роль в определении прогноза и выборе оптимальной тактики лечения. Однако в клинической практике полноценное гистологическое исследование висцеральной плевры и легкого затруднительно, т. к. любое повреждение пораженного легкого грозит формированием бронхиального свища. Между тем макроскопические характеристики плевральной полости и гистологические изменения в висцеральной плевре и легком взаимосвязаны. Углубленное исследование этой взаимосвязи и доказательство морфологической идентичности патоморфологических изменений в париетальной плевре и висцеральной плевре и легком при ЭП позволит повысить диагностическую эффективность торакоскопии и разработать методику торакоскопической экспресс-диагностики гистологических изменений, а также обозначить принципиально новые пути совершенствования подходов в лечении ЭП. При этом актуален поиск оптимальных для гистологической экспресс-диагностики молекулярных медиаторов плеврального фиброза. Выявленные закономерности могут помочь и в разработке новых методов лечения и профилактики плеврогенного пневмосклероза. В статье дается обзор современных представлений об основных механизмах ремоделирования внеклеточного матрикса при плевральном фиброзе и вызывающих его факторах. Анализ этих процессов может определять новые механизмы ремоделирования внеклеточного матрикса и путей его устранения при плеврогенном пневмосклерозе, а также использовать определение выявленных «ключевых посредников» плеврального фиброза в экспресс-диагностике стадий ОНЭП.

Ключевые слова: эмпиема плевры, медиаторы плеврального фиброза, трансформирующий фактор роста, матриксные металлопротеиназы.
DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-345-351

Perspective investigations of empyema pathogenesis

P.V.Kosareva¹, A.V.Khorinko², D.G.Amarantov¹

1 – E.A.Vagner Perm State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia;

2 – Perm State Territorial Oncology Institution; 15, Bauman str., Perm, 614066, Russia

Summary

Pleural empyema is one of the most serious septic diseases. Despite favorable outcome, therapeutic and prognostic strategies in empyema are needed to be improved. Further investigation of pathology and diagnostic histological criteria of acute and chronic purulent pleural inflammation and fibrosis is a perspective research direction, as morphological characteristics are important for prognosis and the optimal treatment choice. However, complete histological examination of the lung tissue and the visceral pleura is difficult in real clinical practice, because any lung damage can cause bronchial fistula. Nevertheless, histological features of the visceral pleura and the lungs are closely related to macroscopic characteristics of the pleura. Detailed study of this relationship and the search of morphological similarity of lesions in parietal pleura, visceral pleura, and the lung in patients with empyema could improve the diagnostic value of thoracoscopy, contribute to a rapid histological diagnosis and improve therapeutic approach to empyema. Current approach to the basic mechanisms and risk factors of remodeling of the extracellular matrix in pleural fibrosis was reviewed in the article. Analysis of this process could determine new mechanisms of extracellular matrix remodeling and ways to avoid fibrosis development in the adjacent lung tissue that, in turn, could underlie staging the empyema.

Key words: empyema, pleura, mediators of pleural fibrosis, transforming growth factor, matrix metalloproteinases.

Острая неспецифическая эмпиема плевры (ОНЭП) является одной из наиболее тяжелых из всех существующих гнойных патологий. По данным за последние 10 лет летальность при лечении различных форм гнойного плеврита составляет от 5,0 до 25 % [1–4], а в 15–45 % случаев ОНЭП переходит в хроническую форму, что неизбежно ведет к стойкой утрате трудоспособности [5–8].

Несмотря на полученные в последние годы положительные результаты лечения больных эмпиемами плевры (ЭП), существует необходимость совершенствования методов прогнозирования тактики лечения. Немало работ посвящено изучению патологической анатомии ОНЭП и определению гисто-

логических критериев острого и хронического гнойного плеврита, плеврогенного пневмосклероза [9, 10]. Большинство авторов единодушно во мнении, что морфологические характеристики играют важную роль в определении прогноза и выборе оптимальной тактики лечения [11, 12]. Однако в клинической практике полноценное гистологическое исследование висцеральной плевры и легкого затруднительно, т. к. любое повреждение пораженного легкого грозит формированием бронхиального свища [13].

Между тем макроскопические характеристики плевральной полости и гистологические изменения в висцеральной плевре и легком взаимосвязаны [14–16]. Торакоскопия на сегодняшний день стала веду-

шим методом оперативного лечения острой ЭП [5, 17]. Углубленное исследование этой взаимосвязи и доказательство морфологической идентичности патоморфологических изменений в париетальной и висцеральной плевре и легком при ЭП позволит повысить диагностическую эффективность торакоскопии и разработать методику торакоскопической экспресс-диагностики гистологических изменений, а также обозначить принципиально новые пути совершенствования терапевтических подходов в лечении ЭП.

Плевральный фиброз обычно развивается как осложнение других заболеваний грудной полости, и на сегодняшний день продолжает обсуждаться, почему только у некоторых лиц развивается прогрессивное образование рубцов в плевральной полости в ответ на повреждение; в последние годы большое значение в патогенезе пневмофиброза любой этиологии придается факторам роста, в частности, трансформирующему фактору роста- β (TGF- β) [18, 19].

Семейство TGF- β оказывает множественные влияния на разнообразные типы клеток, участвуя в регуляции их роста, дифференцировки и апоптоза, а также модулируя иммунные реакции [20]. Вместе с тем TGF- β является центральным медиатором фиброза вследствие непосредственного влияния на дифференциацию фибробластов, формирование внеклеточного матрикса (как стимулятор выработки коллагена) и инициацию процесса эпителиально-мезенхимального перехода — или эпителиально-мезенхимальной трансдукции, при котором эпителиальные клетки (мезотелиальные клетки [21, 22], эпителий бронхов, альвеол) могут подвергаться трансформации в мезенхимальные (фибробласты, а затем — в миофибробласты); понимание этих закономерностей важно для разработки новых методов антифиброзной терапии при плевритах различной этиологии [18].

Имеется разница в действии TGF- β_1 и TGF- β_2 в отношении формирования плеврогенного фиброза легкого: в экспериментах показано, что TGF- β_1 вызывает очень кратковременное воспаление в плевральной полости, вскоре переходящее в неуклонно прогрессирующий фиброз ткани легкого; TGF- β_2 , напротив, вызывает активное воспаление в плевральной полости с образованием спаек [23], хотя обе изоформы, безусловно, играют важную роль в формировании плеврального и легочного фиброза [18]. В эксперименте установлено, что внутриплевральная инъекция TGF- β_2 стимулирует мезотелиальные клетки к выработке коллагена и эндогенному TGF- β , что способствует дальнейшему увеличению продукции белков основного вещества соединительной ткани-23. Вместе с тем внутриплевральное введение TGF- β_2 приводит к развитию плевродеза у животных, но, в отличие от обычных используемых для плевродеза агентов, TGF- β_2 может вызвать синтез коллагена без стимулирования плеврального воспаления [24].

С другой стороны, внутриплевральная инъекция антител к TGF- β ингибирует образование ЭП и зна-

чительно снижает плевральной фиброз в эксперименте [25]. В связи с важностью этих данных терапевтические анти-TGF- β стратегии являются многообещающим терапевтическим подходом при лечении ЭП [18].

Таким образом, на сегодняшний день известно, что TGF- β является ключевым медиатором в патогенезе плеврогенного пневмофиброза [26]. Обозначена разница в эффектах изоформ TGF- β_1 и TGF- β_2 . Однако на настоящее время роль изоформы TGF- β_3 в развитии плеврогенного пневмофиброза не установлена, хотя известно, что TGF- β_3 играет существенную роль в регуляции развития легких у млекопитающих, а также регулировании адгезии клеток и образовании экстрацеллюлярного матрикса (ECM) в этой ткани во время эмбрионального развития. В эксперименте установлено, что избыточная экспрессия TGF- β_3 в легких крыс способна индуцировать фиброзную реакцию, но эти изменения менее серьезные, чем при экспрессии TGF- β_1 [27].

Легкие выступают в качестве одного из наиболее уязвимых для фибропластических процессов органов в связи с присутствием большого количества клеток-мишеней с ярко выраженными межклеточными взаимодействиями [28]. Динамика новообразования соединительной ткани в легких отражает особенности тканевого распределения ключевых клеток, принимающих участие в формировании пневмосклероза [28].

В настоящее время достаточно хорошо изучен процесс формирования фиброзных изменений при идиопатическом фиброзе легких [29–31]. Цитокины, факторы роста и сигнальные пути определяют пути развития фиброза. Миофибробласты признаны ключевыми эффекторными клетками в пневмофиброзе. Источниками происхождения миофибробластов являются резидентные фибробласты, а также эпителиальные, в т. ч. мезотелиальные, а также эндотелиальные клетки и циркулирующие фиброциты, происходящие, в свою очередь, из гемопоэтических стволовых клеток [32, 33]. Согласно современным представлениям, пневмофиброз — это «болезнь эпителиальных фибробластов». По последним данным, именно субплевральные миофибробласты наиболее активны в отношении формирования фиброзных изменений в легком [21, 34].

Миофибробласты провоцируют повреждение мембран клеток альвеолярного эпителия и их апоптоз, синтезируют коллаген и другие компоненты ECM [35], способны высвобождать многочисленные профиброзные посредники [36], сами они устойчивы к апоптозу. Биологический смысл этого явления, по-видимому, состоит в том, что таким образом обеспечивается сохранение высокоактивных клеток в местах повреждения [37]. Миофибробласты обладают сократительным аппаратом, позволяющим им манипулировать волокнами ECM с целью закрытия открытых ран, влияют на воспаление и ангиогенез, которые, в свою очередь, очень тесно связаны с процессами фиброобразования. Поэтому, хотя преобладающие методы современного лечения фиброза

включают неспецифическую иммуносупрессивную и антипролиферативную терапию, множество вариантов потенциальных методов терапии фиброза основаны на таргетной фибробластической терапии.

Коллагенсекретирующие α -SMA-позитивные миофибробласты вместе с гиперплазированными эпителиальными и эндотелиальными клетками при идиопатическом легочном фиброзе продуцируют матриксные металлопротеиназы (MMPs), которые разрушают базальную мембрану и дополнительно привлекают клетки воспалительного инфильтрата к месту повреждения. Так, MMP-7 участвует в активации апоптоза альвеолоцитов [38], после чего клетки воспалительного инфильтрата активируются и начинают секрецию профиброгенных цитокинов и факторов роста, в т. ч. тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (аутокринная продукция которого стимулируется TGF- β), что, в свою очередь, приводит к активации макрофагов и фибробластов [39–41]. Это, с одной стороны, способствует продолжающемуся повреждению и хроническому персистирующему воспалению, а с другой — вызывает чрезмерное накопление компонентов ECM и избыточный синтез коллагена миофибробластами; в результате этого нормальная ткань легкого замещается постоянной рубцовой тканью [38]. Специфический протеин-1 фибробластов (S100A4) играет важную роль в фенотипической трансформации мезотелиальных клеток плевры и развитии фиброза плевры при туберкулезном плеврите [42].

Основной прогресс в понимании болезни также проявляется в выяснении механизмов накопления и дифференцирования миофибробластов с целью идентификации новых молекулярных мишеней для терапевтического вмешательства, например, направленных на подавление пролиферации фибробластов и миофибробластов.

Капиллярный эндотелий легких также может трансформироваться в фибробласты посредством эндотелиально-мезенхимального перехода [31]. Таким образом, клетки могут быть получены из нескольких клеточных источников, в дополнение к резидентным фибробластам, что открывает множество новых возможностей терапевтического вмешательства.

Считается, что основная целевая клетка в патогенезе плеврального фиброза — субплевральный фибробласт. Тем не менее накапливается все больше доказательств того, что мезотелиальные клетки также могут играть важную роль в формировании плеврального фиброза, инициируя воспалительную реакцию и продуцируя компоненты ECM. Выявленные закономерности могут помочь в разработке новых методов лечения и профилактики плеврального фиброза [22]. TGF- β также экспрессируется мезотелиальными клетками [43, 44].

В последние 30 лет был достигнут существенный прогресс в знаниях о важности мезотелиальных клеток в плевральном фиброзе. На сегодняшний день доказано, что эти клетки играют центральную роль в повреждении и репарации плевры и других сероз-

ных тканей. Мезотелиальной клетки представляют собой уникальный тип клеток, происходящих из мезодермы и наделенный рядом важных специализированных функций, включая продукцию про- и противовоспалительных и иммуномодулирующих посредников, секрецию факторов, способствующих отложению и оформлению фибриновых масс, синтез факторов роста и белков внеклеточного матрикса [45]. Плевральный мезотелий является центральным компонентом иммунного ответа плевры [34]. Он способен к реакциям врожденного иммунитета, таким как активация Toll-подобных рецепторов, продукции цитокинов, активирующих адаптивный иммунный ответ. Развитие воспалительных изменений в плевре происходит вследствие действия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), продуцируемого самими мезотелиальными клетками. Формирование фиброза происходит вследствие действия цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста- β , PDGF и основной фактор роста фибробластов; которые высвобождаются мезотелиальными клетками плевры. Требуется дальнейшее изучение данного вопроса [34].

Мезотелиальные клетки имеют основополагающее значение для поддержания целостности серозных оболочек и их гомеостаза, играя важную роль в физиологической репарации серозных оболочек после повреждения. Но при нарушении нормальных механизмов репарации мезотелиальные клетки начинают играть профибротическую роль, секретируя противовоспалительные и профибротические посредники, дифференцируясь и мигрируя в ткани, в конечном итоге способствуя фиброгенезу. Развитие новых методов молекулярной диагностики позволило изучить происхождение фибробластов в поврежденных тканях. В дополнение к секреции провоспалительных медиаторов и потенцирования как коагуляции, так и фибринолиза, мезотелиальные клетки подвергаются мезотелиально-мезенхимальному переходу — процессу, аналогичному эпителиально-мезенхимальному переходу, и становятся фиброгенными клетками (*Mutsaers S.E. et al., 2015*). Человеческие мезотелиальные клетки не только способны синтезировать TGF- β , но и имеют рецепторы для этого цитокина [46], что подтверждает гипотезу об аутокринной активации TGF- β плеврального фиброза.

Фиброгенные мезотелиальные клетки уже определены в фиброзно измененной паренхиме легких. Эти данные показывают прямую роль мезотелиальных клеток в фиброгенезе и открывают возможности для разработки новых терапевтических стратегий по лечению плеврогенного пневмофиброза [22].

VEGF является мощным медиатором ангиогенеза, который играет разнообразные роли в развитии легких и их физиологии. VEGF экспрессируется в различных частях легких и плевры, при этом показано, что изменения в его экспрессии играют важную роль в патофизиологии некоторых из наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей, в т. ч. ЭП.

Экспрессия гена VEGF, как известно, регулируется несколькими факторами, в т. ч. гипоксией, факторами роста, цитокинами и другими молекулами ЕСМ [47].

Формирование сосудистой сети легких включает 3 процесса: ангиогенез, васкулогенез и слияние центральной и периферической систем кровообращения в легких и формирование легочного кровотока. VEGF является регулятором всех этих процессов. Наконец, VEGF стимулирует выработку сурфактанта альвеолярными клетками 2-го типа, что приводит к созреванию ткани легких и защищает их от развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных [48].

Несмотря на то, что VEGF был первоначально охарактеризован как фактор пролиферации эндотелиальных клеток сосудов, недавние исследования идентифицировали присутствие VEGF и его рецепторов в нескольких типах клеток во многих органах. В легких найден самый высокий уровень экспрессии гена VEGF в физиологических условиях [47]. VEGF и его рецепторы (VEGFR-1, VEGFR-2 и NRP1) были обнаружены в клетках альвеолярного эпителия 2-го типа, эпителиальных клетках дыхательных путей, мезенхимальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах и нейтрофилах [49].

У здоровых субъектов уровень белка VEGF в альвеолах в 500 раз выше, чем в плазме. Потенциальные источники клеточного VEGF включают альвеолярный эпителий и эпителий дыхательных путей, а также клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей [50]. В физиологических условиях альвеолярные макрофаги легких производят очень небольшое количество VEGF. Хотя нейтрофилы и продуцируют VEGF, их количество в нормальных легких очень низкое. Таким образом, ни один из этих типов клеток не влияет на уровни VEGF в альвеолах. В нормальных легких VEGF может медленно диффундировать через альвеолярный эпителий в направлении сосудистого эндотелия [50]. Тем не менее при патологии именно мезотелиальные клетки человека являются источником повышенных концентраций VEGF в плевральной жидкости [51], эти клетки также экспрессируют рецептор — VEGFR-1. Тем не менее роль VEGF в патогенезе идиопатического фиброза легких остается противоречивой [47]. Плевральный выпот при ЭП содержит высокие уровни VEGF, которые значительно выше по сравнению с уровнем VEGF в неосложненных парапневмонических выпотах [52].

Ремоделирование ЕСМ происходит при активации различных молекул клеточной адгезии, включая интегрины, селектины, ICAM (*intercellular adhesion molecule*, иммуноглобулин-подобные), молекулы адгезии клеток сосудов VCAM-1, ECAM-1 и PECAM, адгезивную молекулу нейрональных клеток NCAM, катенины, которые связывают молекулы клеточной адгезии и цитоскелет. Анализ этих процессов может определять новые механизмы ремоделирования ЕСМ и путей его устранения при плеврогенном пневмофиброзе.

На сегодняшний день предприняты попытки изучения активности матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов (MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1) в плевральном выпоте при парапневмоническом плеврите [53–55].

Известно, что MMP-3 участвует в патогенезе идиопатического фиброза легких посредством активации сигнального пути β -катенина и индукции эпителиально-мезенхимального перехода [56].

В эксперименте установлено, что при блеомицин-индуцированном фиброзе легких (экспериментальная модель идиопатического легочного фиброза) MMP-2 и MMP-9 играют важную роль, особенно на раннем этапе: активность MMP-2 и MMP-9 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа легких и экспрессия их в паренхиме быстро увеличивается в ранней фазе, достигает пиковых уровней на 4-й день, а затем последовательно снижается [57].

При этом до 4-го дня эксперимента и MMP-2, и MMP-9 в основном экспрессируются клетками воспалительного инфильтрата — MMP-2, чаще в альвеолярных макрофагах, тогда как MMP-9 — в нейтрофилах. Поскольку известно, что обе эти MMP связаны с молекулами коллагена 4-го типа базальной мембраны, можно предположить, что на этой стадии формирования пневмофиброза MMP-2 и MMP-9, секретируемые макрофагами и нейтрофилами, могут играть важную роль в деградации базальной мембраны, облегчая тем самым миграцию клеток, ответственных за воспаление. В промежуточную фазу (с 5-го по 7-й дни) паренхиматозные клетки, такие как клетки бронхиолярного эпителия и пневмоциты 2-го типа, в дополнение к клеткам воспалительного инфильтрата также экспрессируют эти MMP, в особенности клетки с признаками клеточного повреждения, такими как клеточный отек, вакуолизация и ядерная атипия. В более поздние сроки (с 14-го по 28-й дни), основными клеточными источниками MMP вновь становились пневмоциты 2-го типа, однако в основном те, которые окружали очаги фиброза в ткани легкого. После 14-го дня, в период формирования фиброзных изменений, экспрессия MMP-2 и MMP-9 становилась очень низкой. Фибробласты, незрелые или зрелые коллагеновые волокна в центре фиброзного очага иммунонегативны на MMP, в то время как немногие альвеолярные макрофаги и пневмоциты 2-го типа сохраняют экспрессию MMP на периферии фиброзного очага, предположительно играя роль в «продвижении» фиброза вглубь паренхимы легкого. TGF- β_1 индуцирует переход альвеолярных эпителиальных клеток в мезенхимальные (фибробластоподобные) клетки и экспрессия MMP-2 свидетельствует о том, что MMP-2, возможно, индуцирует продукцию в альвеолярных эпителиальных клетках TGF- β_1 [57].

При туберкулезном плеврите концентрации MMP-1, -2, -9 и их специфических ингибиторов (тканевых ингибиторов металлопротеиназы TIMP-1, -2) в туберкулезных выпотах коррелирует с клиническими и гистопатологическими проявлениями [58].

Уровни ММР-8 и ММР-9 в плевральной жидкости и сыворотке крови выше у пациентов с осложненными параневмоническими плевритами (эмпиемами), чем у пациентов с неосложненными плевритами. Вместе с тем уровни ММР-2 оказались выше у пациентов с неосложненными плевритами, чем у пациентов с ЭП. Соотношение ММР-2 / ММР-9 в плевральной жидкости можно использовать для разграничения осложненных и неосложненных плевритов, с чувствительностью 94,1 % и специфичностью 77,8 % [54].

Данных об иммуногистохимической экспрессии этих маркеров в плевре и легком при ЭП не найдено, так же, как и данных о роли PDGF, VEGF и молекулах клеточной адгезии в плеврогенном фиброзе легкого и их значениях для разработки новых лечебных стратегий в лечении ЭП.

Заключение

Исходя из обозначенных направлений изучения патогенеза ЭП, необходимость разработки новых методов диагностики и лечения ЭП определяют новые перспективные направления в изучении патогенеза ЭП, которые приведут к разработке новых методов диагностики и лечения этой тяжелой патологии.

Информация о конфликте интересов. Все авторы вложили существенный вклад в разработку концепции статьи, планирование и проведение работы, анализ и интерпретацию полученных данных и окончательное утверждение версии статьи для публикации. Все авторы имеют равные авторские права на данную публикацию. У авторов был доступ ко всем данным исследования, авторы несут ответственность за информацию, которую представляют для публикации в журнале.

Conflict of interest. All the authors greatly contributed to development of the concept of this article, planning and carrying out the work, analysis and interpretation of the results and the final draft of the article. All the authors have equal rights to this publication. All the authors were given access to all the study materials. The authors are fully responsible for the information provided to the journal for this publication.

Информация о спонсорстве. Выполнение данной научной работы и процесс публикации статьи осуществляются за счет средств авторов.

Sponsorship information. This scientific work and publication were funded by the authors.

Литература / References

1. Макаров В.В. Современные аспекты санации плевральной полости у больных с острой эмпиемой плевры. *Буковинский медицинский вестник*. 2008; 12 (3): 39–41. / Makarov V.V. Current aspects of pleural draining in acute empyema. *Bukovinskiy meditsinskiy vestnik* 2008; 12 (3): 39–41 (in Russian).
2. Дударев А.А., Сухоруков А.М., Большаков В.Н. и др. Оценка гемостазиологических сдвигов у больных с острой неспецифической эмпиемой плевры. В кн.: Материалы III Съезда хирургов Сибири и Дальнего Востока. Томск; 2009: 86–87. / Dudarev A.A., Sukhorukov A.M., Bol'shakov V.N. et al. Haemostatic change in patients with acute non-specific empyema. In: Proceedings of the 3rd Congress of Surgeons of Syberia and the Far East. Tomsk; 2009: 86–87 (in Russian).
3. Никольский В.И., Логинов С.Н., Баженов М.С., Семисаженов О.А. Динамическая торакоскопия с применением торакопорта в лечении больных с неспецифической эмпиемой плевры. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. 2010; 4 (16): 99–107. / Nikol'skiy V.I., Loginov S.N., Bazhenov M.S., Semisazhenov O.A. Dynamic thoracoscopy in patients with acute non-specific empyema using thoracoport. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region*. 2010; 4 (16): 99–107 (in Russian).
4. Lee S.F., Lawrence D., Booth H. et al. Thoracic empyema: current opinions in medical and surgical management. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2010; 16 (3): 194–200.
5. Черкасов В.А., Хусейн Х.С. Лечение больных эмпиемой плевры. *Пермский медицинский журнал*. 2009; 26 (2): 15–19. / Cherkasov V.A., Khuseyn Kh.S. Treatment of patients with empyema. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 26 (2): 15–19 (in Russian).
6. Проценко А.В. Выбор способа торакопластики при бронхиальном свище и эмпиеме плевры после пульмонэктомии. *Анналы хирургии*. 2009; 2: 40–42. / Protsenko A.V. A choice of thoracoplastics method in post-pneumonectomy bronchial fistula and empyema. *Annaly khirurgii* 2009; 2: 40–42 (in Russian).
7. Дударев А.А., Сухоруков А.М., Большаков В.Н. et al. Use of thoracoscopy in local treatment of nonspecific pleural empyema. *Bull. Intern. Sci. Surg. Ass*. 2010; 5 (1): 11–12.
8. Cheah Y.L., Ng T., Shah K. et al. Video-assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) drainage of salmonella enteritidis empyema and needle-localization for retrieval of a dropped gallstone. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech*. 2010; 20 (4): 265–268.
9. Лукомский Г.И. Неспецифические эмпиемы плевры. М.: Медицина; 1976. / Lukomskiy G.I. Non-specific empyema. Moscow: Meditsina; 1976 (in Russian).
10. Capelozzi V.L., da Rosa D.C., da Silva A.S.F. The value of cytology and pleural biopsy in the differential diagnostic of nonspecific pleural effusions. *J. Pneumol*. 2003; 29 (4): 225–234. On-line version: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862003000400012>.
11. Olğac G., Fazlioglu M., Kutlu C.A. VATS decortication in patients with stage 3 empyema. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2005; 53 (5): 318–320.
12. Vyhnanek F., Fanta J., Jirava D., Ocádlík M. Contemporary approach to treatment of the posttraumatic empyema of the thorax. *Rozhl. Chir*. 2006; 85 (1): 4–8.
13. Koh D.-M., Burke S., Davies N., Padley S.P.G. Trans-thoracic US of the chest: clinical uses and applications. *RadioGraphics*. 2002; 22 (1): e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.1.g02jae1e1>.
14. Andrews N.C., Parker E.F., Shaw R.R. et al. Management of nontuberculous empyema. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1962; 85: 935–936.
15. Вагнер Е.А., Перепелицын В.Н., Субботин В.М. и др. Эндоскопическая окклюзия культи главного бронха при ее несостоятельности. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 1990; 2: 46–49. / Vagner E.A., Perepelitsyn V.N., Subbotin V.M. et al. Endoscopic occlusion of the main bronchus cuff in a case of its failure. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 1990; 2: 46–49 (in Russian).
16. Light R.W. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2006; 3 (1): 75–80.
17. Порханов В.А., Коровин А.Я. Новые возможности лечения постпневмонэктомической острой эмпиемы плевры со свищами главных бронхов: В кн.: Материалы III Конгресса ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. М.; 2001: 122–124. / Porkhanov V.A., Korovin A.Ya.

- Novel approaches to treatment of acute post-pneumonectomy empyema and bronchial fistula of the main bronchus. In: Proceedings of the 3rd Congress of N.I.Pirogov Association of Surgeons. Moscow; 2001: 122–124 (in Russian).
18. Decolgne N., Kolb M., Margetts P.J. et al. TGF- β_1 induces progressive pleural scarring and subpleural fibrosis. *J. Immunol.* 2007; 179 (9): 6043–6051.
19. Owens S., Jeffers A., Boren J. et al. Mesomesenchymal transition of pleural mesothelial cells is PI3K and NF- κ B dependent. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308 (12): 1265–1273.
20. Heldin C.-H., Miyazono K., Dijke P. TGF- β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature.* 1997; 390: 465–471.
21. Chena L.-J., Yeb H., Zhanga Q. et al. Bleomycin induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in pleural mesothelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2015; 283 (2): 75–82.
22. Mutsaers S.E., Birnie K., Lansley S. et al. Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 113.
23. Lee Y.C., Malkernek D., Devin C.J. et al. Comparing transforming growth factor β -2 and fibronectin as pleurodesing agents. *Respirology.* 2001; 6: 281–286.
24. Lee Y.C., Lane K.B., Zoia O. et al. Transforming growth factor- β induces collagen synthesis without inducing IL-8 production in mesothelial cells. *Eur. J. Respir.* 2003; 22: 197–202.
25. Kunz C.R., Jadus M.R., Kukes G.D. et al. Intrapleural injection of transforming growth factor- β antibody inhibits pleural fibrosis in empyema. Laboratory and animal investigations. *Chest.* 2004; 126 (5): 1636–1644. <http://business.highbeam.com/137522/article-1G1-125648645/intrapleural-injection-transforming-growth-factorbeta>
26. Qing-qing Z., Geng-Yun S. Transforming growth factor- β and pleural fibrosis. *Intern. J. Respir.* 2009; 29 (10): 609–612.
27. Leask A. Signaling in fibrosis: targeting the TGF β , endothelin-1 and CCN2 axis in scleroderma. *Front. Biosci.* 2009; 1: 115–122.
28. Итмезех А. Механизмы формирования пневмосклероза при хроническом эндотоксикозе (экспериментальное исследование): Дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2006. / Itmezekh A. Mechanisms of the lung tissue fibrosis in chronic endotoxycosis: Diss. Volgograd; 2006 (in Russian).
29. Xaubet A., Marin-Arguedas A., Lario S. et al. Transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 431–435.
30. Lawson W.E., Crossno P.F., Polosukhin V.V. et al. Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 294: 1119–1126.
31. Datta A., Scotton C.J., Chambers R.C. Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163: 141–172.
32. Moore B.B., Murray L., Das A. et al. The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 35: 175–181.
33. Mehrad B., Burdick M.D., Strieter R.M. Fibrocyte CXCR4 regulation as a therapeutic target in pulmonary fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2009; 41: 1708–1718.
34. Batra H., Antony V.B. Pleural mesothelial cells in pleural and lung diseases. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (6): 961–963. <http://www.jthoracdis.com/article/view/4274/html>
35. Scotton C.J., Chambers R.C. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest.* 2007; 132: 1311–1321.
36. Moodley Y.P., Scaffidi A.K., Misso N.L. et al. Fibroblasts isolated from normal lungs and those with idiopathic pulmonary fibrosis differ in interleukin-6/gp130-mediated cell signaling and proliferation. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 345–354.
37. Moodley Y.P., Caterina P., Scaffidi A.K. et al. Comparison of the morphological and biochemical changes in normal human lung fibroblasts and fibroblasts derived from lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis during FasL-induced apoptosis. *J. Pathol.* 2004; 202: 486–495.
38. Kogan E., Tuong V., Demoura S. Mechanism of bronchoalveolar duct junction (BADJ) remodeling in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) as base for new pathogenetic therapy. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (Suppl. 52): 3489.
39. Tuong V., Demoura S., Kogan E. Markers of cell proliferation, apoptosis and angiogenesis in remodeling of bronchoalveolar duct junctions. Polish Histochemical et Cytological Society. *Folia Histochemica et Cytobiologica.* 2008; 46 (2): 68.
40. Scotton C.J., Krupiczkoj M.A., Konigshoff M. et al. Increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 2550–2563.
41. Scotton C.J., Chambers R.C. Pulmonary fibrosis. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163: 141–172.
42. Sun Z.-M., Li F.-Y., Wang L. et al. Expression of fibroblast specific protein-1 in pleural tuberculosis and its clinical biological significance. *World J. Surg. Oncol.* 2014; 12: 151.
43. Miles S.E., Sandrini A., Johnson A.R., Yates D.H. Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: A review. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2008; 3: 1–10.
44. Huang S.X.L., Jaurand M.-C., Kamp D.W. et al. Role of Mutagenicity in asbestos fiber-induced carcinogenicity and other diseases. *J. Toxicol. Environment. Health. Part B. Crit. Rev.* 2011; 14 (1–4): 179–245.
45. Broadbudd V.C., Everitt J.I., Black B., Kane A.B. Non-neoplastic and neoplastic pleural endpoints following fiber exposure. *J. Toxicol. Environ. Health. Part B. Crit. Rev.* 2011; 14 (1–4): 153–178.
46. Sasse S.A., Jadus M.R., Kukes G.D. Pleural fluid transforming growth factor- β_1 correlates with pleural fibrosis in experimental empyema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 700–705.
47. Papaioannou A.I., Kostikas K., Kollia P., Gourgoulis K.I. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? *Respir. Res.* 2006; 7: 128.
48. Compennolle V., Brusselmans K., Acker T. et al. Loss of HIF-2 α and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat. Med.* 2002; 8 (7): 702–710.
49. Kazi A.S., Lotfi S., Goncharova E.A. et al. Vascular endothelial growth factor-induced secretion of fibronectin is ERK dependent. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 286 (3): 539–545.
50. Mura M., dos Santos C.C., Stewart D., Liu M. Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97 (5): 1605–1617.
51. Grove C.S., Lee Y.C. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8 (4): 294–301.

52. Mohammed K.A., Nasreen N., Hardwick J. et al. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 281 (1): 119–125.
53. Humadi H.Y.A. Matrix Metalloproteinases and TIMPs Expression in Pleural Effusion of Different Origins. Thesis submitted for fulfillment of Master Degree in Pulmonology. Faculty of Medicine Cairo University; 2012.
54. Oikonomidi S., Kostikas K., Kalomenidis I. et al. Matrix metalloproteinase levels in the differentiation of parapneumonic pleural effusions. *Respiration.* 2010; 80: 285–291.
55. El Margoushya N.M., Khaleel A.T. Metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in tuberculosis and malignant pleural effusion. *Egypt. J. Chest Dis. Tub.* 2013; 62 (2): 235–240.
56. Yamashita C.M., Dolgonos L., Zemans R.L. et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2011; 179(4): 1733–1745.
57. Kim J.Y., Choeng H.C., Ahn C. Cho S.-H. Early and late changes of MMP-2 and MMP-9 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Yonsei Med. J.* 2009; 50 (1): 68–77.
58. Sheen P., O’Kane C.M., Chaudhary K. et al. High MMP-9 activity characterises pleural tuberculosis correlating with granuloma formation. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 134–141.

Поступила 04.03.16
УДК 616.25-002.3-092
 Received March 04, 2016
UCD 616.25-002.3-092

Информация об авторах

Косарева Полина Владимировна – д. м. н., главный научный сотрудник отдела морфологических и патофизиологических исследований ЦНИЛ, заведующая курсом клинической лабораторной диагностики, доцент кафедры микробиологии, вирусологии с курсом КЛД ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России; тел.: (342) 217-10-31; e-mail: rector@psma.ru

Хоринко Андрей Витальевич – заведующий Первым химиотерапевтическим отделением ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; тел.: (342) 220-16-57; e-mail: permcancer@yandex.ru

Амарантов Дмитрий Георгиевич – д. м. н., доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России; тел.: (342) 217-10-31; e-mail: rector@psma.ru

Author information

Kosareva Polina Vladimirovna, MD, Principal Researcher at Division of Morphological and Pathophysiological Investigations, Central Research Laboratory; Head of Course of Clinical Laboratory Diagnostics; Associate Professor at Department of Microbiology, Virusology and Clinical Laboratory Diagnostics, E.A.Vagner Perm State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 217-10-31; e-mail: rector@psma.ru

Khorinko Andrey Vital'evich, Head of the 1st Chemotherapeutic Department, Perm State Territorial Oncology Institution; tel.: (342) 220-16-57; e-mail: permcancer@yandex.ru

Amarantov Dmitry Georgievich, MD, Associate Professor at Department of General, Topographic and Clinical Anatomy, and Operative Surgery, E.A.Vagner Perm State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 217-10-31; e-mail: rector@psma.ru

Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких

В.В.Архипов, Д.Е.Архипова, Н.Б.Лазарева

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

Резюме

Целью настоящего обзора является ознакомление с техническими характеристиками и возможностями ингаляторов для терапии хронической обструктивной болезни легких, которые появились в последние годы. Подробно рассмотрены такие устройства, как Бризхалер, Эллипта, Джентуэйр, Некстхалер и Респимат.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, порошковые ингаляторы, Респимат.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-352-356

Novel inhalation devices for treatment of chronic obstructive pulmonary disease

V.V.Arkipov, D.E.Arkipova, N.B.Lazareva

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

Summary

The aim of this review was to introduce readers to technical characteristics and advantages of recently available inhalers used for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Such inhalation devices as Breezehaler, Ellipta, Genuair, NEXThaler, and Respimat were described in details in this article.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, dry powder inhalers, Respimat.

В терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в последние годы появился ряд новых препаратов и их комбинаций. Существенный вклад в оптимизацию лечения этого заболевания вносят новые ингаляционные устройства.

Ингаляционная доставка препаратов у больных ХОБЛ имеет несколько проблемных аспектов, требующих технического решения. Большинство больных ХОБЛ — лица старшего возраста. Для них характерны трудности с координацией вдоха в процессе ингаляции и многочисленные ошибки как при подготовке ингалятора к работе, так и при выполнении вдоха через ингалятор. Так, например, при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) от больных требуются медленный глубокий вдох и точная координация между вдохом и активацией ингалятора [1]. В результате в 81 % случаев ингаляции с помощью ДАИ выполняются с принципиальными ошибками [2], которые отрицательно сказываются на результатах терапии [2].

При использовании капсульных порошковых ингаляторов не требуется координации вдоха с активацией ингалятора, но при этом больной должен выполнить очень глубокий вдох с большой скоростью [1]. Если это условие не соблюдается, значительная часть препарата после завершения ингаляции остается в капсуле и не попадает в дыхательные пути. Например, при ингаляции через Аэролайзер больной должен выполнить быстрый вдох общим объемом 4 л [4]. По результатам исследования

у больных ХОБЛ показано, что такие пациенты при ингаляции через Аэролайзер делают вдох средним объемом только 1,7 л, при этом только 38 % пациентов способны развить необходимую для успешной ингаляции скорость на вдохе [5]. В целом серьезные ошибки при вдохе через капсульные ингаляторы (Аэролайзер, ХандиХалер) совершают 45 % больных [2].

Для больных ХОБЛ характерна выраженная фиксированная бронхиальная обструкция и снижение дыхательных объемов. Обе эти особенности отрицательно влияют на способность препаратов проникать в нижние дыхательные пути. Технически проблему увеличения легочной депозиции можно решить, уменьшив средний размер частиц, которые создает ингалятор [6]. Этот метод обусловил создание экстрамелкодисперсных препаратов глюкокортикостероидов, которые прекрасно зарекомендовали себя в терапии бронхиальной астмы [7]. Однако в отношении бронхолитических препаратов, которые назначаются больным ХОБЛ, данная тактика неприменима. При значительном уменьшении среднего диаметра частиц бронхолитических препаратов уменьшится и доза препарата, которая осаждается в центральных дыхательных путях. А ведь именно центральные бронхи имеют наиболее выраженный мышечный слой, на который должны воздействовать ингаляционные бронхолитические препараты. В результате более мелкие частицы бронхолитического препарата уступают по своему эффекту части-

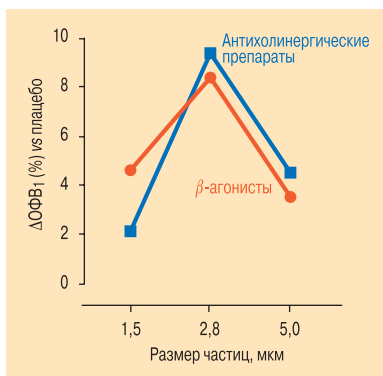


Рис. 1. Взаимосвязь размера частиц с бронхолитическим действием препарата [8]
Figure 1. Relationship between particle size and the broncholytic effect of the drug [8]

цам средних размеров (рис. 1) [8]. Таким образом, перед разработчиками встала сложная задача: увеличить легочную депозицию за счет фракции частиц средних размеров (2,0–3,5 мкм).

Практика показывает, что перечисленные задачи решаются при создании новых устройств, предназначенных в первую очередь для больных ХОБЛ. Целью настоящего обзора является ознакомление читателей с техническими характеристиками и возможностями ингаляторов, которые появились в последние годы.

Бризхалер

Устройство и принцип действия ингалятора Бризхалер аналогичны устройству Аэролайзер — это однодозный капсульный ингалятор с низким собственным сопротивлением. При этом в Бризхалере существенно улучшены характеристики частиц порошка. Так, если средний массовый аэродинамический диаметр частиц, создаваемых Аэролайзером, составляет 3,5 мкм (для формотерола [9]), то в устройстве Бризхалер продуцируются частицы диаметром от 2,8 мкм (гликопирроний [10]) до 3,2 мкм (индакатерол [11]). При этом доля частиц оптимального (< 4,7 мкм) размера достигает 40–43 %, в то время как для Аэролайзера она не превышает 26 %.

Бризхалер, так же, как и Аэролайзер, относится к устройствам с низким собственным сопротивлением. Теоретически при использовании подобных устройств для успешной ингаляции от пациента требуется большая скорость потока на вдохе — > 90 л / мин [12]. Развить такую скорость потока способны далеко не все больные ХОБЛ: объемная скорость вдоха у большинства из них находится в интервале 40–70 л / мин [5, 13]. Для Аэролайзера низкое собственное сопротивление является недостатком, т. к. в этом ингаляторе доля частиц оптимального диаметра увеличивается пропорционально скорости воздушного потока. Следовательно, у больных, не способных сделать вдох через Аэролайзер с необходимой скоростью, в легкие поступает меньшее количество препарата [14].

У Бризхалера фракция частиц оптимального размера не зависит от потока на вдохе [12], поэтому низкое сопротивление этого ингалятора не следует рассматривать в качестве недостатка. Легочная депозиция препаратов *in vitro* при использовании Бризха-

лера оценивается на уровне 31 % [10]. Применительно к ингалятору Бризхалер низкое сопротивление имеет другое следствие: не ощущая сопротивления потоку воздуха на вдохе, больные завершают вдох существенно быстрее, чем при использовании ингалятора с высоким сопротивлением (ХандиХалер). При выполнении ингаляции через Бризхалер средняя продолжительность вдоха составляет 2,2 с, тогда как при ингаляции через ХандиХалер — 4,2 с [11]. Поскольку для опорожнения капсулы требуется определенное время (до 4 с), то при слишком коротком вдохе доставленная доза препарата может снизиться [15]. Выполнение 2 последовательных вдохов и визуальный контроль за порошком, который остается в капсуле после ингаляции, могли бы гарантировать доставку полной дозы, однако далеко не все пациенты в реальной жизни точно выполняют все правила ингаляции.

К недостаткам Бризхалера, как и любого капсульного устройства, следует отнести сложность подготовки ингалятора и проведения самой ингаляции. Для успешной ингаляции через Бризхалер больной должен выполнить последовательно 21 шаг, при использовании ХандиХалера — 19 шагов [11]. Как показывают сравнительные исследования техники ингаляций, больные, которым были предложены капсульные устройства, совершают значительно больше ошибок (45 %) по сравнению с лицами, использующими резервуарные порошковые ингаляторы (15–18 %) [2]. Отсюда следует необходимость тщательного обучения пациентов и последующего повторного контроля техники ингаляций.

Эллипта

Эллипта — новый многодозный порошковый ингалятор. Обладает средненизким сопротивлением [16]. Доля частиц оптимального размера, создаваемая устройством Эллипта, не зависит от объемной скорости потока на вдохе, по этому показателю Эллипта практически не отличается от своего предшественника — устройства Мультидиск. Однако доля частиц оптимального размера у ингалятора Эллипта существенно выше, чем у Мультидиска, и составляет 30–36 % номинальной дозы [16] по сравнению с 20–25 % у Мультидиска [12].

Данный ингалятор прост в использовании, подготовка устройства к работе происходит при открытии защитной крышки мундштука. Имеется счетчик доз.

Дженуэйр

Дженуэйр — многодозный порошковый ингалятор со средненизким сопротивлением [12]. Для адекватной ингаляции требуется вдох объемом ≥ 2 л. Это несколько больше, чем для ингаляции через Мультидиск (150 мл) и Турбухалер (1 л), но значительно меньше, чем требуется для ингаляции через Аэролайзер [4, 17].

Для адекватной дезагрегации частиц в ингаляторе Дженуэйр требуется объемная скорость потока

> 45 л / мин. При большей скорости вдоха частиц оптимального размера увеличивается [12].

В исследованиях *in vitro* легочная депозиция после ингаляции через Джетуэйр достигает 41 % [17]. В сцинтиграфических исследованиях у больных после ингаляции через Джетуэйр легких достигает 30,1 % от доставленной дозы, 54,9 % от дозы задерживается в полости рта, 11,5 % остается в ингаляторе, а 3,4 % теряется с выдыхаемым воздухом [18].

Отличительной особенностью ингалятора является попытка обеспечить обратную связь с пациентом: при помощи изменения цвета индикатора и щелчка у больного имеется возможность убедиться в том, что ингаляция выполнена правильно. Если поток на входе не достиг оптимального значения, или больной не подготовил ингалятор к работе (требуется нажать на клавишу), изменения цвета индикатора не происходит.

Некстхалер

Некстхалер — многодозный порошковый ингалятор, обладающий средневисоким сопротивлением. Необходимое для оптимальной дезагрегации частиц давление в ингаляторе создается при объемной скорости потока 45–60 л / мин [12]. Ингалятор оснащен вихревой камерой, которая обеспечивает оптимальную дезагрегацию частиц. Доля частиц оптимального размера (< 5 мкм) в ингаляторе Некстхалер достигает 40–45 % дозы, а легочная депозиция — 40–41 % [19]. По этому параметру Некстхалер заметно превосходит большинство других порошковых ингаляторов, но уступает устройству Респимат. Доля частиц оптимального размера практически не изменяется при различных скоростях потока в диапазоне от 40 до 100 л / мин. Средний массовый аэродинамический диаметр частиц, которые продуцирует Некстхалер, составляет 1,4–1,5 мкм [20].

Поступление порошка из ингалятора регулируется автоматически: порошок начинает поступать после того, как скорость потока достигнет 35 л / мин. Весь процесс поступления препарата при скорости вдоха 40 л / мин занимает 0,35 с [21]. Таким образом, если больной по какой-либо причине делает укороченный вдох через ингалятор, это практически не влияет на доставку препарата.

Некстхалер прост в использовании, чтобы подготовить устройство к ингаляции, достаточно сдвинуть защитную крышку, прикрывающую мундштук. Имеется счетчик доз.

Респимат

Респимат — единственный жидкостный ингалятор, предложенный для терапии ХОБЛ в последние годы. В ингаляторе Респимат объединены лучшие качества ДАИ — простота, компактность, возможность быстро выполнить ингаляцию, а также положительные свойства небулайзера — ингалятор медленно выделяет аэрозоль, благодаря чему у больных не возникает проблем с координацией вдоха в процессе ингаляции.

В ДАИ выделение аэрозоля происходит под действием давления, которое создает внутри баллончика испаряющийся пропеллент. В среднем это давление составляет 3–5 атм. Размеры сопла, через которое препарат покидает ингалятор, должны соответствовать уровню давления: при относительно низком давлении сопло ингалятора должно быть широким, иначе жидкость будет выделяться по каплям, а образование аэрозольного облака станет невозможным. Поэтому диаметр сопла в ДАИ колеблется в пределах от 0,15 до 0,6 мм, а препарат выбрасывается из ингалятора со скоростью 10–30 м / с [22]. Двигаясь с такой скоростью, частицы по инерции сталкиваются с задней стенкой глотки, в результате чего большая часть дозы (50–80 %) осаждается в ротоглотке [23], проглатывается со слюной и абсорбируется в кишечнике, вызывая нежелательные системные эффекты. Кроме того, доза препарата из ДАИ выделяется очень быстро — в среднем за 0,1–0,2 с, что создает трудности для правильной координации вдоха с нажатием [24].

В Респимате давление создает не пропеллент, а механическая пружина. Это позволяет увеличить давление до 150 атм и одновременно уменьшить просвет сопла, через которое аэрозоль покидает ингалятор, до 0,0008 мм. В результате скорость аэрозоля на выходе из ингалятора составляет всего 0,8 м / с, а время выделения препарата увеличивается до 1,5 с [25]. Ингалятор генерирует частицы размерами 3,3–3,7 мкм, что является оптимальным для доставки бронходилататоров [8].

Двигаясь медленно, частицы аэрозоля в устройстве Респимат чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта и глотки, вследствие чего существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленное в дыхательные пути. Кроме того, при длительном выделении препарата недостатки в координации вдоха, которые допускают 40–50 % больных, компенсируются [25]. В результате по сравнению с ДАИ Респимат способен в несколько раз увеличить депозицию препарата в нижних дыхательных путях (рис. 2) [26]. По сравнению с порошковыми ингаляторами, при использовании которых от больного требуется более быстрый и продолжительный вдох, Респимат не предъявляет особых требований к дыхательному маневру, который осуществляет больной. Таким образом, Респимат значительно удобнее в использовании для больных ХОБЛ по сравнению с ДАИ и порошковыми ингаляторами.

Еще одно важное преимущество устройства Респимат в том, что 55 % дозы тиотропия в нем выделяется в виде частиц оптимального аэродинамического диаметра, что гарантирует высокую степень легочной депозиции [27]. По результатам сравнительных исследований *in vitro* показано, что расчетная депозиция препарата в легких при назначении устройства Респимат (67 %) существенно выше, чем при применении ингаляторов Бризхалер (51 %), Джетуэйр (42 %) [27] и Эллипта (41–55 %) [28]. Та-

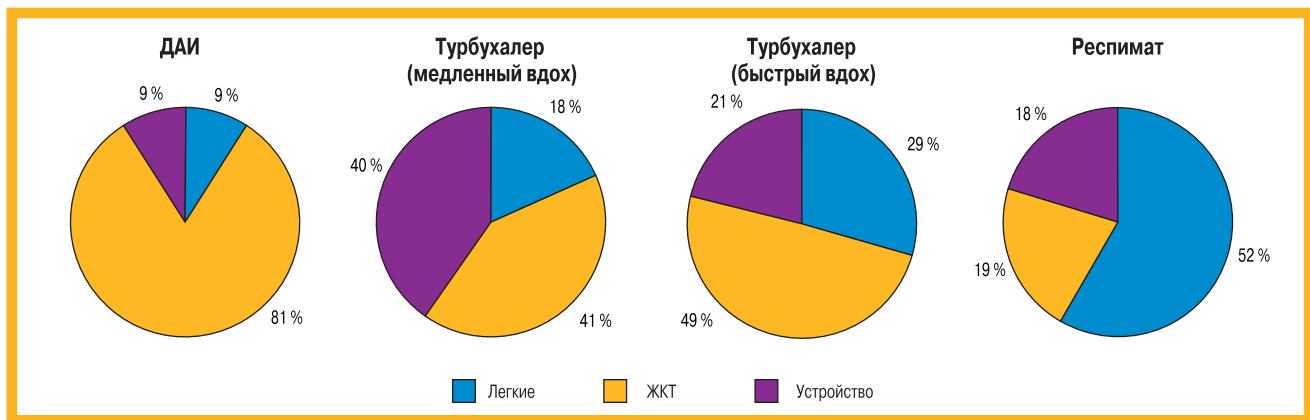


Рис. 2. Распределение препарата после ингаляции через ДАИ, Турбухалер и Респимат [27]
Figure 2. Particle distribution after inhalation via dosing aerosol inhaler, Turbuhaler and Respimat [27]

ким образом, Респимат на сегодняшний день является одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути.

Благодаря высокой легочной депозиции суточная доза тиотропия в устройстве Респимат составляет всего 5 мкг (2 ингаляции по 2,5 мкг 1 раз в сутки), при этом в случае применения Спирива Респимат обеспечивается лечебный эффект, сопоставимый с назначением 18 мкг препарата через порошковый ингалятор ХандиХалер [29]. В настоящее время в виде ингалятора Респимат появился новый препарат Спиолто Респимат, представляющий собой комбинацию 2 бронходилататоров длительного действия — тиотропия и олодатерола.

Заключение

Последние годы отмечены появлением ряда новых ингаляционных устройств для больных ХОБЛ. Главной тенденцией в эволюции средств доставки стало увеличение легочной депозиции препаратов и простота подготовки устройства к ингаляции. По легочной депозиции лидирующее положение занимает Респимат. Проблема удобства использования лучше всего решена в устройствах Эллипта, Респимат и Некстхалер. Капсульные устройства также претерпели существенную эволюцию: несмотря на то, что принцип их действия не изменился, современные капсульные ингаляторы обеспечивают более высокий уровень легочной депозиции по сравнению со своими предшественниками. Появились устройства, в которых реализован принцип обратной связи с пациентом. Новые устройства, такие как Респимат, позволили снизить эффективную дозу препаратов и благодаря этому обеспечить большую безопасность терапии у больных ХОБЛ.

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 / References

1. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331.
2. Rootmensen G.N., van Keimpema A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (5): 323–328.
3. Pothirat C., Chaiwong W., Phetsuk N. et al. Evaluating inhaler use technique in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1291–1298.
4. Alaboud A., Assi K.H., and Chrystyn H. In vitro characterization of the emitted dose from the foradil Aerolizer to identify the influence of inhalation flow, inhalation volume and the number of inhalations per dose. *Respiratory Drug Delivery.* 2012; 3: 803–806.
5. Azouz W., Chetcuti P., Hosker H.S. et al. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (1): 35–42.
6. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (12): 1497–1504.
7. Colice G., Martin R.J., Israel E. et al. Asthma outcomes and costs of therapy with extrafine beclomethasone and fluticasone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 45–54.
8. Zanen P., Go L.T., Lammers J.W. Optimal particle size for beta 2 agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. *Thorax.* 1996; 51 (10): 977–980.
9. Criée C.P., Meyer T., Petro W. et al. In vitro comparison of two delivery devices for administering formoterol: Foradil P and formoterol ratiopharm single-dose capsule inhaler. *J. Aerosol. Med.* 2006; 19 (4): 466–472.
10. Colthorpe P., Voshaar T., Kieckbusch T. et al. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the longacting muscarinic antagonist glycopyrronium. *J. Drug Ass.* 2013; 2: 11–16.
11. Chapman K.R., Fogarty C.M., Peckitt C. et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 353–363.
12. Demoly P., Hagedoorn P., de Boer A.H., Frijlink H.W. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1195–1203.

13. Malmberg L.P., Ryttilä P., Happonen P., Haahtela T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 5: 257–262.
14. Weuthen T., Roeder S., Brand P. et al. In vitro testing of two formoterol dry powder inhalers at different flow rates. *J. Aerosol. Med.* 2002; 15 (3): 297–303.
15. Alaboud S.S. In-vitro inhalation performance for formoterol dry powder and metered dose inhalers. University of Bradford; 2011. https://bradscholars.brad.ac.uk/bitstream/handle/10454/5686/Final_Ph.D12.4.2012pdf.pdf?sequence=1 Date last accessed: June 14, 2016.
16. Hamilton M., Leggett R., Pang C. et al. In vitro dosing performance of the ellipta dry powder inhaler using asthma and COPD patient inhalation profiles replicated with the electronic lung (eLung™). *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (6): 498–506.
17. Ciciliani A., Wachtel H., Langguth P. Comparing Respimat® Soft Mist™ inhaler and DPI aerosol deposition by combined in vitro measurements and CFD simulations. *Respir. Drug Delivery.* 2014; 2: 453–456.
18. Newman S.P., Sutton D.J., Segarra R. et al. Lung deposition of acclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009; 78 (3): 322–328.
19. Corradi M., Chrystyn H., Cosio B.G. et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2014; 11 (9): 1497–1506.
20. Scichilone N. Asthma control: the right inhaler for the right patient. *Adv. Ther.* 2015; 32 (4): 285–292.
21. Pasquali I. et al. Poster presentation at the 2012 AAPS Annual Meeting and Exposition, October 14–18, 2012; Chicago. Poster: M1150.
22. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care.* 2005; 50 (9): 1177–1790.
23. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1346–1353.
24. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 273–282.
25. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir. Med.* 2011; 105 (6): 930–938.
26. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 264–272.
27. Ciciliani A., Wachtel H., Langguth P. Comparing Respimat Soft Mist inhaler and DPI aerosol deposition by combined in vitro measurements and CFD simulations. *Respir. Drug Delivery.* 2014; 2: 453–456.
28. Ciciliani A., Wachtel H., Heussel C., Langguth P. Evaluation of Respimat Soft Mist inhaler based on in vitro measurements and CFD simulations. *Respir. Drug Delivery.* 2015; 2: 357–362.
29. van Noord J.A., Cornelissen P.J., Aumann J.L. et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir. Med.* 2009; 103 (1): 22–29.

Поступила 10.06.16

УДК 616.24-036.12-085.032.23

Received January 10, 2016

UDC 616.24-036.12-085.032.23

Информация об авторах

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (495) 915-58-01; e-mail: arhipov@gmx.us

Архипова Дарья Евгеньевна – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (495) 915-58-01; e-mail: d2414942@icloud.com

Лазарева Наталья Борисовна – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (495) 915-58-01; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Author information

Arhipov Vladimir Vladimirovich, MD, Professor at Department of Clinical Pharmacology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 915-58-01; e-mail: arhipov@gmx.us

Arhipova Dar'ya Evgen'evna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 915-58-01; e-mail: d2414942@icloud.com

Lazareva Natal'ya Borisovna, MD, Professor at Department of Clinical Pharmacology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 915-58-01; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие β_2 -агонисты в лечении хронической обструктивной болезни легких: дискуссия продолжается

Е.Н.Барабанова, Ю.М.Колонтарева

ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»: 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современного здравоохранения. Патогенез ХОБЛ связан с воспалением, поэтому в арсенале препаратов для лечения этого заболевания существенную роль играют противовоспалительные препараты — ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Доказаны благоприятные эффекты иГКС на исходы болезни, однако их использование может сопровождаться повышением риска развития нежелательных явлений, в частности, пневмонии. В статье приведен обзор результатов исследований, в которых продемонстрированы долгосрочные положительные эффекты применения комбинаций иГКС и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ, в т. ч. новой комбинации для однократного применения — флутиказона фуората / вилантерола. Также рассмотрены данные о пневмонии как наиболее часто обсуждаемом неблагоприятном эффекте применения иГКС / ДДБА, приведены последние доказательства о класс-специфичности данного эффекта. Кроме того, рассмотрены последние доказательства в пользу применения нового биомаркера, потенциально способного выделить фенотип пациентов, для которых назначение иГКС-содержащих препаратов является наиболее оправданным, — таким биомаркером может быть уровень эозинофилов в крови.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фармакотерапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, вилантерол / флутиказона фуорат, биомаркеры, эозинофилы.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-357-363

Inhaled steroids / long-acting β_2 -agonists in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: the discussion goes on

E.N.Barabanova, Y.M.Kolontareva

GlaxoSmithKline Trading PLC: 17, build. 3, Krylatskaya str., Moscow, 121614, Russia

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an actual healthcare problem. Inflammation is a part of pathogenesis of COPD; therefore, anti-inflammatory agents including inhaled corticosteroids (ICS) play an important role in therapy of this disease. Favorable effects of ICS on outcomes of COPD were confirmed, but treatment with ICS in these patients is associated with an increased risk of adverse events, particularly pneumonia. Results of clinical trials demonstrated long-term effects of ICS and long-acting β_2 -agonists (LABA) in patients with different stages of COPD. Efficacy and safety of novel fluticasone furoate / vilanterol once-daily combination have been discussed in this review. Data on pneumonia as the most troubling adverse effect of ICS / LABA treatment and recent evidence on class specificity of this effect have been reviewed. Blood eosinophilia is considered as a biomarker that potentially could distinguish patients who would have more benefit from ICS prescription.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting β_2 -agonists, vilanterol / fluticasone furoate, biomarkers, eosinophils.

Представление о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как о гетерогенном заболевании на сегодняшний день общепризнано. Несмотря на гетерогенность, воспаление дыхательных путей и бронхоконстрикция играют главную роль в патофизиологии ХОБЛ и являются важнейшими мишенями для фармакологического воздействия. Вопрос о месте комбинаций, содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), в терапии ХОБЛ провоцирует горячие диспуты в научных кругах. С одной стороны, доказано их влияние на снижение частоты обострений, с другой — существует риск в виде развития нежелательных явлений. Как наилучшим образом соотнести пользу и риск при выборе терапии конкретному пациенту? Есть ли биомаркеры, позволяющие сделать наиболее оптимальный выбор? В обзоре, опубликованном в журнале *Expert*

Opinion on Pharmacotherapy, рассматриваются различные аспекты пользы / риска группы препаратов, содержащих иГКС и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) [1].

Молекулярные аспекты взаимодействия ГКС с клеткой

ГКС представляют собой жирорастворимые молекулы, которые легко проникают сквозь клеточную мембрану в цитоплазму клетки, где связываются с цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Активированные комплексы гормон–рецептор направляются в ядро. Соединяясь попарно, они образуют гомодимеры, связывающиеся со специфическими последовательностями ДНК — стероид-чувствительными элементами, располо-

женными в области промотора генов белков, которые подавляют активность провоспалительных факторов транскрипции [2, 3]. В итоге снижается экспрессия множества генов, ответственных за продукцию цитокинов, хемокинов, ферментов и рецепторных белков, вовлеченных в патогенез как бронхиальной астмы, так и ХОБЛ. Активированные ГР могут и непосредственно вступать во взаимодействие с факторами транскрипции, препятствуя индуцируемой ими продукции соответствующих белков. Кроме того, *in vitro* иГКС способны подавлять продукцию интерлейкина-8, стимулируемую содержащим воздействием фактора некроза опухоли- α и *Haemophilus influenza* — главного этиологического агента инфекционных обострений ХОБЛ [4]. В эксперименте при воздействии иГКС повышается синтез секреторного ингибитора лейкопротеаз — белка, образование которого нарушено у пациентов с ХОБЛ, склонных к развитию бактериальных обострений на фоне риновирусной инфекции [3].

В отличие от бронхиальной астмы, эффективность иГКС при ХОБЛ является вопросом обсуждения. В исследованиях *in vitro* демонстрируются резистентность к ним воспаления в условиях оксидативного стресса. Тем не менее по результатам клинических исследований, в которых оценивались образцы индуцированной мокроты и биоптаты стенок бронхов, доказано снижение воспалительной реакции. В частности, при воздействии иГКС снижается выраженность лимфоцитарного воспаления, преобладающего на поздних стадиях ХОБЛ. С другой стороны, лимфоциты играют роль в адаптивном иммунитете и влияние иГКС на их активность может сказаться в повышенном риске инфекций [5].

При молекулярных взаимодействиях между ГР и β_2 -адреноагонистами усиливается фармакологический эффект иГКС и ДДБА. ДДБА повышают активность иГКС, увеличивая транспорт активированных ГР в ядро клетки и последующее взаимодействие с ДНК, в т. ч. в легочных макрофагах пациентов с ХОБЛ и нейтрофилах, подвергнутых воздействию табачного дыма. С другой стороны, при воздействии иГКС повышается синтез и снижается деградация β_2 -адренорецепторов, тем самым увеличивая их плотность на клеточной мембране. Подобный синергизм может быть важен не столько для основного действия β_2 -агонистов, т. к. существует большой их резерв на мембране гладкомышечных клеток бронхов, сколько для вспомогательного, а не бронхолитического действия этих препаратов на уровне клеток воспаления, бронхиальных сосудов и нервов дыхательных путей [6].

Эффективность комбинаций иГКС / ДДБА в лечении пациентов с ХОБЛ: данные клинических исследований

Наиболее изученной в терапии ХОБЛ является комбинация салметерол / флутиказона пропионат. По результатам ряда крупных исследований показано, что при терапии этой комбинацией в сравнении

с монотерапией каждым из этих компонентов достоверно и клинически значимо улучшались симптомы, функции легких и совокупный показатель качества жизни. Помимо увеличения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), терапия комбинацией салметерол / флутиказона пропионат способствовала снижению легочной гиперинфляции, что проявлялось более выраженным в сравнении с применением одного бронхолитического препарата увеличением емкости вдоха и времени переносимости физической нагрузки [7–10]. Для комбинации будесонида / формотерола в исследованиях также продемонстрированы увеличение утренней и вечерней пиковой скорости выдоха, повышение качества жизни и выраженности симптомов в сравнении с терапией отдельными компонентами [11, 12].

Особое клиническое значение имеет эффективность комбинаций в профилактике обострений ХОБЛ. В 3-годичном исследовании TORCH при комбинированной терапии риск обострений снижался на 25 % в сравнении с плацебо и на 12 % — в сравнении с монотерапией салметеролом [9]. В исследовании *P.Kardos et al.* частота обострений ХОБЛ была меньше на 35 % при добавлении флутиказона пропионата к терапии салметеролом [13]. Данные об эффективности в отношении частоты обострений получены и для комбинации будесонид / формотерол [12].

Следует отметить, что по данным дополнительного анализа исследования TORCH при комбинированной терапии достоверно снижалась степень ежегодного падения ОФВ₁, причем в большей степени, чем при терапии отдельными компонентами, оказывая тем самым влияние на прогрессирование болезни. Различия в скорости падения показателя ОФВ₁ составили 16,3 мл в год для группы флутиказона пропионата / салметерола по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) [14].

Недавно разработанные комбинации иГКС / ДДБА внесли существенный вклад в доказательные данные для этого класса препаратов.

Комбинация вилантерол / флутиказона фураат (ВИ / ФФ) под торговым названием Релвар Эллипта® зарегистрирована в Российской Федерации в мае 2014 г. Препарат выпускается в форме дозированного порошкового ингаляционного устройства Эллипта®, содержащего в 1 дозе 22 мкг вилантерола и 92 или 184 мкг флутиказона фураата. Доза, рекомендованная для лечения пациентов с ХОБЛ, составляет 22 / 92 мкг 1 раз в сутки [15].

Свидетельства высокой эффективности применения ВИ / ФФ при ХОБЛ получены в ходе контролируемых клинических исследований (рис. 1).

Важным преимуществом применения комбинации ВИ / ФФ является 24-часовая длительность его действия, что в сравнении с другими представителями этой группы препаратов обеспечивает большую стабильность бронходилатации и лучшую приверженность пациентов терапии [17].

Для доказательства влияния комбинации ВИ / ФФ на долгосрочные исходы ХОБЛ проведено

Программа клинических исследований применения ВИ / ФФ при ХОБЛ (11 исследований; n = 7 851)

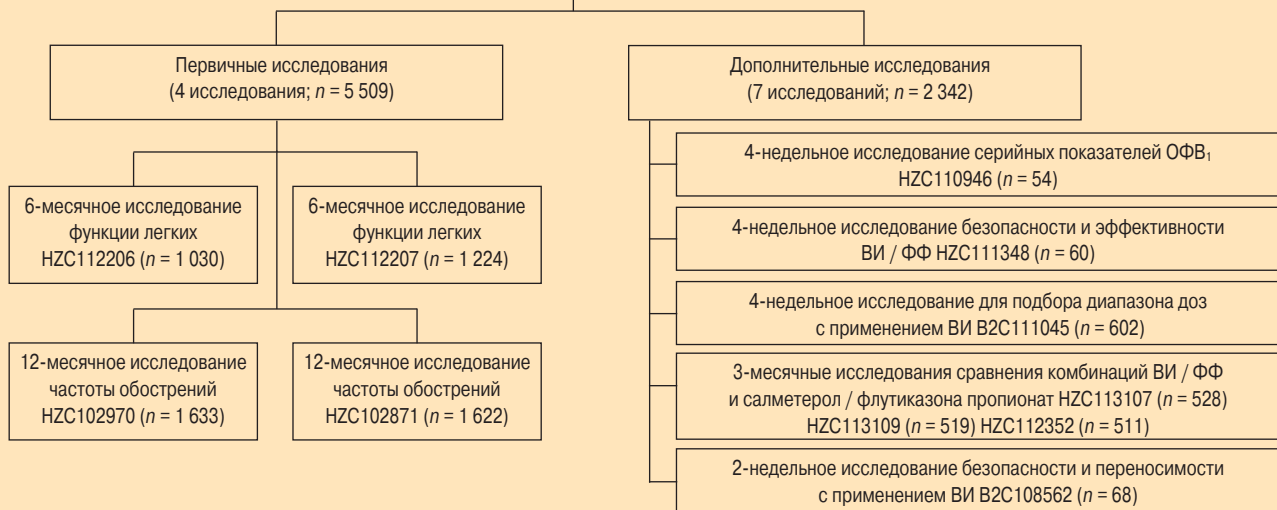


Рис. 1. Клинические исследования III фазы ВИ / ФФ при ХОБЛ [16]
Figure 1. Phase III clinical trials of vilanterol / fluticasone furoate in COPD [16]

2 параллельных слепых рандомизированных исследования, в которых изучалась эффективность применения комбинации ВИ / ФФ в различных дозировках (50, 100 и 200 мкг флутиказона фуроата в сочетании с 25 мкг вилантерола) в сравнении с монотерапией вилантерола (отгруженные дозы) 25 мкг. В исследования длительностью 52 нед. включены пациенты с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями. Установлено, что прием ВИ / ФФ сопровождается достоверным улучшением показателей легочной функции по сравнению с плацебо и отдельными компонентами препарата [18]. Так, увеличение предбронходилатационного (*trough*) ОФВ₁ в группе пациентов, принимавших ВИ / ФФ в дозе 22 / 92 мкг по сравнению с пациентами, принимавшими ВИ, согласно совокупным данным двух 12-месячных исследований, составило 40 мл (рис. 2). Особого внимания заслуживает влияние ВИ / ФФ на частоту обострений ХОБЛ. При объединенном анализе данных, полученных в ходе двух сравнительных исследований, частота среднетяжелых и тяжелых обострений в группе принимавших ВИ / ФФ была на 30 % ниже таковой у пациентов в группе ВИ (рис. 3). Сле-

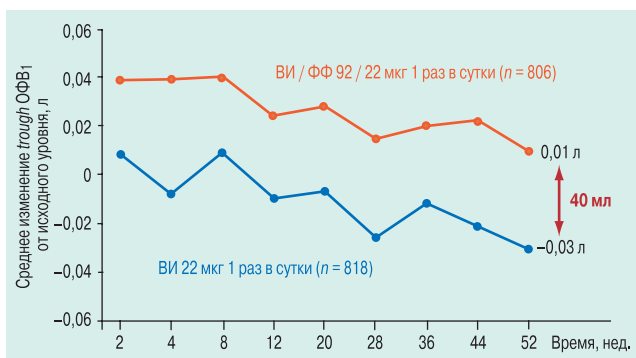


Рис. 2. Влияние ВИ / ФФ на изменение ОФВ₁ (совокупные данные) [27]
Figure 2. Effects of vilanterol / fluticasone furoate on FEV₁ (pooled data) [27]

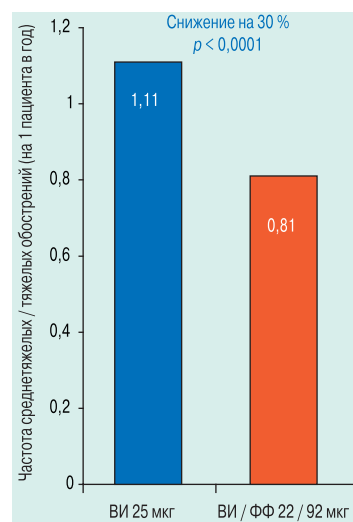


Рис. 3 Объединенный анализ исследований III фазы препарата Релвар Эллипта (ВИ / ФФ). Достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений в течение 1 года на 30 % при приеме ВИ / ФФ 22 / 92 мкг в сравнении с монотерапией вилантерола 22 мкг
Figure 3. Pooled analysis of phase III clinical trials of Relvar Ellipta (vilanterol / fluticasone furoate (VI / FF)). There was a significant decrease by 30% in annual moderate to severe exacerbation rate in patients treated with VI / FF 22 / 92 µg vs monotherapy with vilanterol 22 µg

дует отметить, что наиболее выраженным данный эффект оказался при назначении препарата в дозе 22 / 92 мкг в сутки, дополнительных преимуществ использования ВИ / ФФ в дозе 22 / 184 мкг в сутки не показано [18].

По результатам исследования беклометазона дипропионата / формотерола в дозах 200 / 12 и 400 / 12 мкг также показано значимое повышение конечного ОФВ₁ при сравнении с монотерапией формотеролом [19]. Эти функциональные изменения были не меньшими, чем при терапии будесонидом / формотеролом в дозе 400 / 12 мкг. В 48-недельном исследовании FORWARD при терапии беклометазона дипропионатом / формотеролом 200 / 12 мкг снижалась частота обострений в сравнении с формотеролом в группе пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и частыми обострениями в анамнезе [20].

Безопасность и переносимость иГКС

В целом комбинации иГКС / ДДБА обладают благоприятным профилем безопасности у пациентов

с ХОБЛ [21]. Однако несмотря на то, что при использовании этих препаратов снижается частота обострений, которые, по большей части, являются инфекционными, в ряде исследований обнаружено повышение риска пневмонии на фоне их применения. Подобный риск был выявлен в нескольких исследованиях комбинации салметерола / флутиказона пропионата [9]. По результатам ретроспективного анализа 3-годичного исследования TORCH показано, что риск пневмонии был выше у пациентов старшего возраста (в особенности старше 65 лет) с низким ОФВ₁ (в особенности < 30 % от должного), частыми обострениями, тяжелой одышкой (4 и 5 баллов по шкале mMRC) и низким индексом массы тела. В частности, у пациентов с ОФВ₁ < 30 % от должного отмечен на 72 % более высокий риск пневмонии, чем у больных с ОФВ₁ > 50 % от должного [22].

Повышение риска развития пневмонии было описано и для комбинации будесонида / формотерола [11], и для комбинации ВИ / ФФ [18].

В исследовании FORWARD у пациентов с обострениями ХОБЛ в анамнезе частота пневмонии для комбинации беклометазона / формотерола также была несколько выше, чем в случаях монотерапии формотеролом (3,8 и 1,8 % соответственно) [23]. Таким образом, повышение риска пневмонии при ХОБЛ на фоне терапии иГКС является класс-специфическим эффектом.

При увеличении риска пневмоний на фоне иГКС-содержащих режимов терапии летальность не повышается. Так, в исследовании TORCH число летальных исходов от пневмонии было сопоставимо в группах салметерола / флутиказона пропионата и плацебо (8 и 7 случаев соответственно) [9].

В исследовании корейских авторов выявлен повышенный риск туберкулеза легких у пациентов с ХОБЛ, получавших терапию иГКС / ДДБА (салметерол / флутиказона пропионат или будесонид / формотерол). В первую очередь риск был повышен среди больных с рентгенологическими признаками ранее перенесенного туберкулеза. Следует отметить, что Корея относится к странам, эндемичным по туберкулезу, и обнаруженная тенденция не обязательно отражает то, что может происходить в других регионах [24].

Терапия иГКС может рассматриваться как потенциальный фактор риска снижения минеральной плотности костной ткани и возникновения переломов у больных ХОБЛ. Однако в исследовании TORCH, включавшем значительную долю пациентов с остеопорозом, терапия салметеролом / флутиказона пропионатом в течение 3 лет не приводила к значимым изменениям плотности костной ткани бедра и позвонков. Частота травматических и нетравматических переломов была низкой и сравнимой с плацебо (6,3 и 5,1 % соответственно) [25].

Несмотря на приведенные доказательства различных клинических исследований, где пневмония регистрировалась в качестве нежелательного явления при приеме различных иГКС-содержащих препаратов, дискуссии о том, является ли этот эффект класс-специфическим, еще продолжаются.

Финальной точкой в этом споре можно назвать заключение экспертов Комитета по оценке рисков в сфере фармакологического надзора (PRAC) Европейской медицинской ассоциации, которое было опубликовано на сайте Европейской медицинской ассоциации 18.03.16 [26].

PRAC представлены данные аналитического обзора, выполненного по указанию Европейской комиссии от 07.05.15 (Директива 2001 / 83 / ЕС, статья 31) и посвященного риску развития пневмонии у больных ХОБЛ на фоне терапии иГКС. В заключении экспертов PRAC подтверждается, что у больных ХОБЛ, получающих лечение иГКС, отмечается повышенный риск пневмонии. Тем не менее, Комитет придерживается мнения, что преимущества иГКС при лечении ХОБЛ по-прежнему перевешивают риск. PRAC оценил также риск пневмонии при использовании разных лекарственных препаратов, содержащих иГКС, при этом убедительных доказательств в пользу существования различий между ними не обнаружено. Пневмонию можно считать побочным эффектом, присущим всем препаратам этой фармакологической группы. Производителям рекомендовано обновить информацию о продукте, содержащуюся в инструкциях по их медицинскому применению. Рекомендации PRAC будут направлены в Комитет Европейского Союза (ЕС) по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) с целью вынесения окончательного заключения, действительного для всех стран-членов ЕС. В странах ЕС для применения при ХОБЛ зарегистрированы беклометазон, будесонид, флунизолид, флутиказона пропионат и флутиказона фураат; иГКС-содержащие препараты получили одобрение как центральных, так и национальных регуляторных органов.

Поиск эффективных биомаркеров для прогноза эффективности терапии иГКС-содержащими препаратами

При поиске предикторов эффективности иГКС-содержащих режимов терапии у пациентов с ХОБЛ изучены признаки эозинофильного воспаления дыхательных путей. Несмотря на то, что ХОБЛ характеризуется нейтрофильным воспалением дыхательных путей, данные многих исследований, полученные на основании анализа индуцированной мокроты и бронхиальной биопсии, показывают наличие эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов как со стабильным течением ХОБЛ, так и во время обострений заболевания.

Получение образцов индуцированной мокроты не всегда выполнимо в клинических условиях, поэтому в качестве возможного маркера ответа пациентов с ХОБЛ на терапию иГКС / ДДБА было исследовано количество эозинофилов крови, коррелирующее с содержанием эозинофилов в дыхательных путях [27, 28].

В журнале *Lancet Respiratory Medicine* опубликован *post-hoc*-анализ исследования по применению

ВИ / ФФ при ХОБЛ, в котором *S.Pascoe et al.* приведены убедительные доказательства того, что уровень эозинофилов в крови, измеренный в стабильном состоянии пациента, может служить качественным биомаркером для прогнозирования терапевтического ответа на терапию иГКС у пациентов с ХОБЛ [29]. При анализе данных 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых сравнивались комбинированная терапия флутиказона фууроата (в отгуженных дозах 50, 100 и 200 мкг) и вилантерола (в дозе 25 мкг) и монотерапия вилантерола, сделаны следующие важные выводы:

- в группе пациентов, получавших только вилантерола, ежегодная частота обострений прогрессивно увеличивалась по мере увеличения базового (измеренного в начале исследования) уровня эозинофилов в крови. Для группы с концентрацией эозинофилов $< 2\%$ ежегодная частота обострений составила 0,89; от 2 до $< 4\%$ — 1,21; для группы от 4 до $< 6\%$ — 1,24; для пациентов с базовым значением эозинофилов крови $\geq 6\%$ — 1,62. Количество эозинофилов выражалось в процентном отношении от общего числа лейкоцитов крови;
- уровень эозинофилов в крови может служить прогностическим маркером ответа на терапию иГКС. По сравнению с группой монотерапии вилантерола, при комбинированной терапии ВИ / ФФ частота обострений в год у пациентов с концентрацией эозинофилов в крови $\geq 2\%$ снижалась на 29 %, вместе с тем в группе с показателем эозинофилов $< 2\%$ данное снижение составило только 10 %;
- по результатам 2 проведенных оригинальных исследований подтвержден повышенный риск пневмонии у пациентов, получавших флутиказона фууроат в комбинации с ДДБА по сравнению только с монотерапией вилантерола (3,0 % vs 1,0 % соответственно), при этом значения не зависели от значений уровня эозинофилов. Вместе с тем отмечено, что частота пневмонии в группе монотерапии вилантерола была выше у пациентов с уровнем эозинофилов $< 2\%$ по сравнению с группой $\geq 2\%$ [29].

Отмена иГКС у пациентов с ХОБЛ

При проведении исследований предпринимались неоднократные попытки оценить влияние отмены иГКС на течение ХОБЛ. В исследовании COPE при отмене флутиказона пропионата у пациентов со среднетяжелой / тяжелой ХОБЛ, получавших терапию бронхолитическими препаратами, отмечено увеличение риска повторных обострений, а также значимое снижение качества жизни [30]. Похожие результаты были получены и в 1-годичном исследовании COSMIC: при «выведении» иГКС из состава комбинации быстро начинали снижаться показатели функции легких, усиливалась одышка, увеличивалась частота легких обострений и количество ночных пробуждений [31]. В исследовании WIST после

отмены иГКС, получаемых больными в реальной практике, риск обострений также увеличивался, но это увеличение могло быть устранено, если при обострении возвращались ранее принимаемые препараты [32].

С другой стороны, в проспективном наблюдательном исследовании OPTIMO [33], проведенном у пациентов с легкой / среднетяжелой ХОБЛ ($\text{ОФВ}_1 > 50\%$ от должного) с наличием симптомов, но редкими обострениями, для которых назначение иГКС-содержащих режимов не соответствовало рекомендациям GOLD, подтверждено, что при отмене стероидного компонента частота обострений в этой группе пациентов в течение 6 мес. наблюдения не увеличивалась. Комбинированную терапию бронхолитическими препаратами разных классов получали 20 % пациентов этой группы. Сходные результаты были получены в исследовании ILLUMINATE [34], где у $1/3$ пациентов, исходно получавших иГКС, при переводе на терапию 2 бронхолитическими препаратами (гликопирроний / индакатерол) не произошло увеличения частоты обострений и ухудшения качества жизни при лучших показателях функции легких; в это исследование, продолжавшееся 26 нед., были включены пациенты из группы низкого риска обострений.

Полезь и риск отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ оценивались в исследовании WISDOM [35]. Пациенты с диагнозом ХОБЛ (тяжелая или очень тяжелая степень бронхообструкции; $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должного) с историей обострений в анамнезе (минимум 1 обострение за последние 12 мес.) в течение 6 нед. вводного периода получали тройную терапию: сочетание тиотропия бромидом 18 мкг и комбинации флутиказона пропионата / салметерола 500 / 50 мкг 2 раза в день. По окончании вводного периода пациенты были рандомизированы 1 : 1, при этом пациенты одной группы продолжали получать тройную терапию, а во 2-й происходило постепенное снижение дозы флутиказона пропионата с интервалом в 6 нед. до полной отмены стероидного компонента на 12-й неделе. Первичной конечной точкой являлось время до 1-го среднетяжелого или тяжелого обострения. Несмотря на то, что по первичной конечной точке не отмечено различий между группами, при анализе функциональных легочных параметров выявлена достоверная разница в снижении конечного ОФВ_1 на 38 мл у пациентов в группе без иГКС на 18-й неделе, когда отмена флутиказона пропионата была выполнена полностью ($p < 0,001$). Такая же разница отмечалась на 52-й неделе ($p = 0,001$). По частоте развития пневмоний различий между группами не отмечено: 5,5 % в группе, где была произведена отмена иГКС, и 5,8 % в группе, в которой тройная терапия продолжалась [35].

В последующем был проведен *post-hoc*-анализ данного исследования. Принято решение проверить, может ли концентрация эозинофилов в крови являться биомаркером, прогнозирующим вероятность развития обострений при отмене иГКС [36]. Сделано предположение, что при более высоком

уровне эозинофилов в крови больные после отмены иГКС будут с большей вероятностью испытывать обострения, чем пациенты, оставшиеся на тройной терапии. При анализе данных больных ХОБЛ ($n = 2\,296$) показано, что частота среднетяжелых и тяжелых обострений была достоверно выше у переставших получать иГКС по сравнению с группой, в которой терапия продолжалась уже при концентрации эозинофилов в крови $\geq 2\%$ (1,22; 95%-ный доверительный интервал — 1,02–1,48). Увеличение частоты обострений было более выраженным по мере роста уровня эозинофилов в крови, при этом достоверные различия между группами, разделенными по признаку эозинофилии крови, были достигнуты при значениях ≥ 4 и $\geq 5\%$. Сходные результаты были получены для групп со значениями 300 и 400 кл / мкл.

Таким образом, при *post-hoc*-анализе исследования WISDOM показано, что пациенты с более высоким базовым уровнем эозинофилов крови с большей вероятностью будут испытывать обострения после отмены иГКС. Для определения более точного порогового значения концентрации эозинофилов крови, при котором можно было бы рекомендовать назначать или отменять иГКС, требуются дополнительные исследования.

Заключение

Место комбинаций иГКС / ДДБА в лечении ХОБЛ является объектом интенсивной дискуссии. В текущих рекомендациях GOLD данные препараты относятся к вариантам выбора в лечении пациентов групп С и D (лица с высоким риском обострений и / или среднетяжелым / тяжелым ограничением воздушного потока). Имеются доказательства того, что именно у этих пациентов при отмене иГКС прогрессирующе ухудшается функция дыхания и усиливается одышка, а также может повыситься риск обострений.

ДДБА и иГКС воздействуют на разные звенья мультикомпонентного патогенеза ХОБЛ, потенцируя действие друг друга. Сегодня их использование должно рассматриваться в рамках эволюционирующей концепции терапии ХОБЛ, включающей недавно появившиеся комбинации ДДБА и длительно действующих антихолинергических препаратов. При выборе препарата для каждого пациента должны быть всесторонне оценены особенности течения болезни. Пациенты с тяжелым ограничением воздушного потока, частыми обострениями, с наличием астматического компонента и, возможно, эозинофилией периферической крови, вероятнее всего, выиграют от применения иГКС в сочетании с 1 или 2 длительно действующими бронходилататорами.

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Все права защищены.

The article is supported by the GlaxoSmithKline company. All rights reserved.

RU/CPD/0003/16 25.07.2016

Литература / References

1. Pelaia G., Muzzio C.C., Vatrella A. et al. Pharmacological basis and scientific rationale underlying the targeted use of inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -adrenergic agonist combinations in chronic obstructive pulmonary disease treatment. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2015; 16 (13): 2009–2021.
2. Pelaia G., Vatrella A., Cuda G. et al. Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases. *Life Sci.* 2003; 72: 1549–1561.
3. Barnes P.J. Corticosteroids effects on cell signaling. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 413–426.
4. Gallelli L., Pelaia G., Fratto D. et al. Effects of budesonide on p38 activation, apoptosis and IL-8 secretion, induced by TNF- α and Haemophilus influenzae in human bronchial epithelial cells. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010; 23: 471–479.
5. Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a doubleblind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1592–1596.
6. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
7. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 449–456.
8. Hanania N.A., Darken P., Horstman D. et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 μ g) and salmeterol (50 μ g) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest.* 2003; 124: 834–843.
9. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
10. O'Donnell D.E., Sciurba F., Celli B. et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest.* 2006; 130: 647–656.
11. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
12. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
13. Kardos P., Wencker M., Glaab T., Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 144–149.
14. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта® / Relvar Ellipta®. Prescription Drug Leaflet (in Russian).
16. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Pulmonary-AllergyDrugs/AdvisoryCommittee/UCM348807.pdf>
17. Martinez F.J., Boschia J., Feldman G. et al. Fluticasone furoate / vilanterol (100/25; 200/25 μ g) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 550–559.

18. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 210–223.
19. Calverley P.M., Kuna P., Monsò E. et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomized controlled trial. *Respir. Med.* 2010; 104: 1858–1868.
20. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108: 1153–1162.
21. Hanania N.A. The impact of inhaled corticosteroid and long-acting β -agonist combination therapy on outcomes in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21: 540–550.
22. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 295–304.
23. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108: 1153–1162.
24. Kim J.H., Park J.S., Kim K.H. et al. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest.* 2013; 143: 1018–1124.
25. Ferguson G.T., Calverley P.M., Anderson J.A. et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD results from the towards a revolution in COPD health study. *Chest.* 2009; 136: 1456–1465.
26. PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease//18 March 2016; EMA/197713/2016: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002491.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
27. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 662–671.
28. Brightling C.E., Monteiro W., Ward R. et al. Sputum eosinophilia and shortterm response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000; 356: 1480–1485.
29. Brusselle G.G., Bracke K., Lahousse L. Targeted therapy with inhaled corticosteroids in COPD according to blood eosinophil counts. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 416–417.
30. Van der Valk P., Monninkhof E., van der Palen J. et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1358–1363.
31. Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomized controlled trial. *Thorax.* 2005; 60: 480–487.
32. Choudhury A.B., Dawson C.M., Kilvington H.E. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2007; 8: 93.
33. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15: 77.
34. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60.
35. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1285–1294.
36. Henrik Watz. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398.

Поступила 11.05.16

УДК 616.24-036.12-085.276.032.23

Received May 11, 2016

UDC 616.24-036.12-085.276.032.23

Информация об авторах

Барабанова Екатерина Николаевна – к. м. н., менеджер по медицинским и научным коммуникациям ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com
 Колонтарева Юлия Михайловна – медицинский менеджер респираторного направления ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: yuliya.m.kolontareva@gsk.com

Author information

Barabanova Ekaterina Nikolaevna, PhD, Medical and Scientific Communication Manager, GlaxoSmithKline Trading PLC; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com
 Kolontareva Yuliya Mikhaylovna, Respiratory Medical Affairs Manager, GlaxoSmithKline Trading PLC; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: yuliya.m.kolontareva@gsk.com

Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения

Н.Т.Ватутин^{1,2}, А.С.Смирнова¹

1 – Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького: 83005, Украина, Донецк, пр. Ильича, 14;

2 – ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины»: 83000, Украина, Донецк, Ленинский проспект, 47

Резюме

При кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формируются определенные особенности клинической картины ввиду общности некоторых звеньев патогенеза, что приводит к снижению эффекта лечения, ухудшению прогноза заболеваний и требует новых подходов к диагностике и лечению. При выборе тактики ведения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сопутствующей кардиальной патологией необходимо помнить о суммарном риске. Известно, что некоторые препараты, традиционно используемые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, отрицательно влияют на течение ХОБЛ, а бронхолитические препараты, без которых трудно представить лечение обструктивного бронхита, могут оказывать неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему. Поэтому выбор лекарственных средств, применяемых в лечении кардиальной патологии, может быть чрезвычайно ограничен при наличии сопутствующей ХОБЛ. В данном обзоре предоставлены современные сведения, касающиеся особенностей лечения больных с коморбидной патологией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, лечение.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371

Treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease

N.T.Vatutin^{1,2}, A.S.Smirnova¹

1 – M.Gor'kiy Donetsk National State Medical University: 14, Il'icha av., Donetsk, 83005, Ukraine;

2 – V.K.Gusak State Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, National Medical Science Academy of Ukraine: 47, Leninskiy av., Donetsk, 83000, Ukraine

Summary

This review provided recent information about treatment of patients with comorbid respiratory and cardiovascular disease. Cardiorespiratory comorbidity is associated with cross-deterioration of the disease course given similar pathogenic components. This could decrease effects of treatment, worsen prognosis and actually requires new approaches to diagnosis and therapy. While choosing the treatment strategy for a patient with comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular disease, a physician should be aware of the pooled risk of adverse events. Some agents widely used for treatment of cardiovascular diseases could worsen the course of COPD and, vice versa, bronchodilators that are the essential component of therapy of chronic obstructive bronchitis could adversely affect the cardiovascular system. Therefore, medication choice could be significantly limited due to comorbidity.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, treatment.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, являясь одной из ведущих причин снижения качества жизни, работоспособности и инвалидизации населения. На протяжении последних лет отмечается и неуклонный рост летальных исходов, обусловленных этим заболеванием. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. ХОБЛ займет 4-е место среди других причин летальности ввиду распространяющейся эпидемии курения и снижения смертности от других причин [1].

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как системное заболевание с множественными внелегочными проявлениями, которые в ряде случаев и определяют ее прогноз. Так, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) встречаются у пациентов с ХОБЛ значительно чаще, чем в общей популяции и среди старших возрастных групп достигают 62 %, а 15-лет-

няя выживаемость таких лиц составляет ≤ 25 % [2]. При этом у больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10 % снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) риск сердечно-сосудистой смерти возрастает на 28 %, других событий — на 20 % [3].

При кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формируются определенные особенности клинической картины ввиду общности некоторых звеньев патогенеза, что приводит к снижению эффекта лечения, ухудшению прогноза заболеваний и требует новых подходов к диагностике и лечению [4]. При выборе тактики ведения больных с ХОБЛ и сопутствующей кардиальной патологией необходимо помнить о суммарном риске возможных осложнений, особенно у лиц пожилого возраста [5]. Известно, что некоторые препараты, традиционно используемые при хронической сердечной недостаточности (ХСН),

отрицательно влияют на течение ХОБЛ, а бронхолитические препараты, без которых трудно представить лечение обструктивного бронхита, могут оказывать неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему. Поэтому выбор лекарственных средств, применяемых при кардиальной патологии, может быть серьезно ограничен при наличии сопутствующей ХОБЛ.

β -Адреноблокаторы

Примером подобного взаимоотношения являются β -адреноблокаторы (БАБ). Главная проблема при выборе препарата группы БАБ — наличие бронхиальной обструкции. Это обусловлено тем, что при их назначении происходит блокада не только β_1 -адренорецепторов, которая обуславливает их антиангинальный и антигипертензивный эффект, но и β_2 -адренорецепторов, что приводит к спазму средних и мелких бронхов [6]. После внедрения в клиническую практику высокоселективных БАБ (бисопролол, метопролол, небиволол) ограничение в назначении этой группы препаратов перестало быть однозначным [7–9]. По результатам исследований [10–12] продемонстрировано, что при использовании высокоселективных БАБ снижается риск сердечно-сосудистых осложнений при коморбидности ХОБЛ с ССЗ. Более того, получены данные, свидетельствующие о том, что в случае длительного приема БАБ улучшается выживаемость и снижается риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОБЛ. Так, использование высокоселективных БАБ у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии ($n = 3\,464$) на протяжении 2 лет ассоциировалось со снижением числа обострений хронического бронхита (относительный риск (ОР) — 0,33; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,58; $p < 0,001$) [10]. В исследовании [11] назначение БАБ в течение 7 лет ($n = 4\,086$) пациентам с ХОБЛ и инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе сопровождалось снижением смертности от всех причин. В работе *Y. Kubota et al.* [12] также продемонстрировано положительное влияние БАБ на уровень летальности у пациентов с ХОБЛ и ХСН. При этом важно отметить, что бисопролол был эффективнее карведилола. При появлении БАБ III поколения небиволола, обладающего высокой β_1 -селективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами, значительно расширились возможности лечения ССЗ у больных ХОБЛ. Так, у больных ХОБЛ и артериальной гипертензией (АГ) в случае применения небиволола в дозе 5 мг в сутки улучшалась эндотелиальная функция и существенно снижалось давление в легочной артерии [13].

Стоит отметить, что в настоящее время все же недостаточно данных, указывающих на полную безопасность использования препаратов данной группы при наличии бронхиальной обструкции, и их назначение требует дополнительного спирометрического исследования и оценки риска для пациента [14, 15]. Несмотря на это, эксперты GOLD (2015) считают, что преимущества назначения кардиоселективных

БАБ при ишемической болезни сердца (ИБС) превышают потенциальные риски, связанные с лечением, даже для пациентов с тяжелой ХОБЛ [1].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Наличие ХОБЛ не является противопоказанием к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) больным с сопутствующими ССЗ. Поэтому при выборе гипотензивного препарата больным ХОБЛ иАПФ следует назначать на общих основаниях. К тому же имеются данные, что действие иАПФ связано со снижением давления в легочной артерии у больных ХОБЛ, повышением уровня сатурации кислородом и физической активности [16]. Эффекты этого класса препаратов опосредованы эндотелиальной протекцией, но также предполагается, что они участвуют в процессе ремоделирования сосудов и интерстиция легких [17]. Так, в работе *C. Martiniuc et al.* [18] оценена эффективность эналаприла, фозиноприла и моексиприла у больных ХОБЛ на фоне АГ и ХСН I–II функционального класса по NYHA. Выявлено значительное снижение давления в легочной артерии ($46,3 \pm 3,3$ и $32,1 \pm 2,6$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). В работе [19] показано, что использование иАПФ у курильщиков с ХОБЛ и сопутствующими ССЗ сопровождалось протективным эффектом препаратов против быстрого снижения ОФВ₁ и прогрессирования ХОБЛ.

Однако следует помнить, что одним из нежелательных явлений иАПФ является кашель, который существенно нарушает качество жизни больных ХОБЛ, а в ряде случаев ошибочно рассматривается как обострение легочного заболевания. При этом кашель может развиваться на фоне лечения любым препаратом из группы иАПФ. Данные о том, что некоторые из них реже вызывают упомянутый побочный эффект иАПФ, противоречивы [20]. Доказательство взаимосвязи между приемом препарата и развитием кашля остается сложной проблемой. Кроме того, в ряде случаев кашель действительно может быть обусловлен причинами, не связанными с действием иАПФ (бронхиальная астма, пневмония, хронический бронхит, ларингит, инфекции верхних дыхательных путей, туберкулез легких, левожелудочковая недостаточность, рак легких, митральный стеноз, тромбоэмболия легочной артерии, курение).

Диагностическая трудность в идентификации кашля, обусловленного иАПФ, связана также с тем, что он чаще появляется ночью и иногда усиливается в горизонтальном положении. У больных с застойной сердечной недостаточностью эти явления иногда трудно отличить от проявлений пароксизмальной ночной одышки. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о том, в каких случаях при развитии кашля следует отменить иАПФ. Хотя блокаторы рецепторов ангиотензина II и являются возможной альтернативой иАПФ в этой ситуации, их преимущества перед иАПФ у этой категории больных не доказаны.

Нитраты

Нитраты до настоящего времени остаются одним из основных лекарственных средств антиангинальной терапии при ИБС. Их положительный эффект напрямую связан с увеличением дилатации вен и артериол, устранением спазма коронарных артерий, расширением субэпикардиальных артерий, перераспределением кровотока и усилением перфузии ишемизированных зон миокарда [21]. При воздействии нитратов сосуды малого круга кровообращения также расширяются, снижая тем самым давление в системе легочной артерии. Но отсутствие их влияния на тонус бронхов в сочетании с вазодилатирующим эффектом приводит к увеличению шунтирования крови в малом круге, что может усугубить дыхательную гипоксию. Обращает на себя внимание такой побочный эффект нитратов, как способность снижать насыщение гемоглобина кислородом, что также приводит к снижению оксигенации тканей.

У больных легочной гипертензией (ЛГ) применение нитратов может способствовать снижению наполнения левого желудочка и системной гипотензии. Поэтому пациентам с сочетанной патологией (ХОБЛ и ИБС) назначать нитраты следует осторожно — под контролем показателей гемодинамики, газового состава крови и в сочетании с кислородотерапией.

Блокаторы кальциевых каналов

В настоящее время подчеркивается перспективность использования препаратов из группы антагонистов кальция у больных ССЗ в сочетании с ХОБЛ. У больных ИБС без выраженного атеросклеротического поражения артерий действие антагонистов кальция как периферических вазодилаторов способствует улучшению показателей гемодинамики и сократимости миокарда. Важно отметить, что при воздействии представителей этой группы препаратов бронхиальная проходимость не ухудшается. Кроме того, имеются сведения [22, 23], что при применении антагонистов кальция у этой категории больных улучшаются показатели жизненной емкости легких, минутной вентиляции, а также снижается давление в легочной артерии. Так, в работе *Д.А.Яхонтова и др.* [24] показано, что у пациентов с АГ и ХОБЛ в анамнезе добавление к лечению амлодипина сопровождалось выраженной положительной динамикой как объемных, так и скоростных показателей функции внешнего дыхания. Полученные результаты, вероятно, связаны с улучшением гемодинамики малого круга кровообращения под влиянием амлодипина и его непосредственным бронходилатирующим эффектом.

Поскольку ЛГ является частой причиной развития сердечной недостаточности при ХОБЛ, проведено исследование с измерением уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных с ХОБЛ и ЛГ на фоне приема амлодипина [25]. По результатам работы продемонстрировано досто-

верное снижение уровня NT-proBNP с $1\ 297 \pm 912$ до 554 ± 5 пг / мл после терапии блокатором кальциевых каналов, что подтвердило потенциальные преимущества лечения вазодилаторами ХОБЛ-индуцированной ЛГ.

Блокаторы рецепторов альдостерона

В последнее время появляется все больше данных о значении и роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в генезе ЛГ и хронического легочного сердца (ХЛС) у больных ХОБЛ. В результате гипоксемии, возникающей вследствие поражения бронхолегочного аппарата, развивается ЛГ и опосредованное ей изменение уровня нейrogормонов. Значительное повышение активности компонентов РААС приводит к еще большей вазоконстрикции, а, следовательно, и к росту давления в легочной артерии. При повышенном уровне альдостерона стимулируются рост гладкомышечных клеток, развитие гипертрофии и фиброза миокарда, вазоконстрикция и увеличение объема циркулирующей крови. Таким образом, они запускают механизмы, приводящие к формированию ХЛС [26]. В связи с этим целесообразно добавление к терапии пациентов с ХЛС на фоне ХОБЛ антагонистов альдостероновых рецепторов, а именно — спиронолактона. Его применение приводит к накоплению калия в клеточных структурах легочной ткани, препятствует проникновению в них ионов натрия и хлора, что способствует дилатации бронхов и сосудов малого круга кровообращения. Помимо этого, калий как внутриклеточный электролит предотвращает дегидратацию легких и препятствует развитию пневмосклероза и эмфиземы легких.

Избыточное количество альдостерона играет также определенную патофизиологическую роль во взаимосвязи повышенного АД и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у больных ХОБЛ [27]. В частности, по результатам исследований [28, 29] у тучных пациентов показан более высокий уровень альдостерона по сравнению с нормостениками. Предполагается [30], что прогрессирование ожирения ведет к увеличению альдостерон-обусловленной предрасположенности тучных людей к резистентной АГ, которая в свою очередь приводит к СОАС у больных ХОБЛ.

Таким образом, при лечении ХОБЛ, осложненной ССЗ, целесообразно использовать блокаторы альдостероновых рецепторов, которые предотвращают прогрессирование этих коморбидных патологий, эндотелиальную дисфункцию, способствуя нормализации сосудистого тонуса и восстановлению сократительной способности миокарда.

Статины

Проблема эффективной противовоспалительной терапии при ХОБЛ окончательно не решена. В связи с этим продолжается поиск новых групп препаратов, способных повлиять на системную воспалительную реакцию у таких больных [31].

В последние годы получена информация о противовоспалительном потенциале статинов при ХОБЛ. Их эффективность изучена в крупных международных исследованиях [32, 33], по результатам которых установлено, что на фоне применения статинов течение ХОБЛ становится более благоприятным — снижаются темп прогрессирования патологического процесса, количество госпитализаций, уровень сердечно-сосудистой и респираторной смертности таких пациентов. Кроме этого, терапия статинами ассоциируется и со снижением легочного артериального давления у пациентов с ХОБЛ, вероятно, через усиление локального синтеза оксида азота.

В результате данных наблюдений, а также других возможных плеiotропных эффектов статинов, появилась концепция о значимом потенциале препаратов данной группы в качестве дополнительной терапии при ХОБЛ. Так, в недавно проведенном метаанализе обсервационных исследований [34] показано, что использование статинов было связано со значительным снижением риска ИМ у больных ХОБЛ. В работе [35] использование статинов у больных ХОБЛ ассоциировалось со снижением числа обострений и вмешательств по поводу основного заболевания. По результатам крупного когортного исследования *S.C.Huang et al.* [36] показано, что при приеме статинов также достоверно снижается и риск госпитализации по поводу ХОБЛ (ОР — 0,66; 95 %-ный ДИ — 0,60–0,74; $p < 0,001$).

Известно, что у пациентов с ЛГ выявляется нарушение метаболизма серотонина — легочного вазоконстрикторного вещества, депонированного в тромбоцитах. По результатам недавно проведенного исследования [37] показано, что назначение симвастина при ХОБЛ в сочетании с ЛГ ассоциировалось с ингибированием серотонина и его транспортера, что, вероятно, может предотвратить развитие ЛГ.

Поскольку в большинстве опубликованных работ отмечаются методологические недостатки, присущие ретроспективным исследованиям, существует необходимость проведения проспективного исследования по оценке влияния статинов на клинически значимые исходы ХОБЛ.

Антиагреганты

Успехи, достигнутые в лечении и профилактике ССЗ за последние десятилетия, во многом обусловлены применением различных групп антитромботических препаратов. В настоящее время общепризнано, что назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным звеном терапии клинических проявлений атеротромбоза. На сегодняшний день ацетилсалициловая кислота (АСК) остается наиболее широко используемым антиагрегантом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена в многочисленных контролируемых исследованиях и метаанализах. В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначается в малых дозах, что вполне обосновано как с фармакологической, так и с клинической точки

зрения. Считается, что применение низких доз АСК для длительной терапии так же эффективно, как средних или высоких. Установлено, что назначение АСК в суточной дозе 75–325 мг приблизительно на 50 % снижает вероятность смерти и ИМ при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST [38].

Следует помнить, что у больных ХОБЛ АСК может провоцировать бронхообструкцию, блокируя циклооксигеназу и направляя метаболизм арахидоновой кислоты в сторону образования лейкотриенов [39]. Однако при отсутствии указанных признаков препарат все же может назначаться больным с коморбидной патологией ХОБЛ и ИБС в минимально эффективных антиагрегантных дозах (75 мг) под контролем самочувствия и функции внешнего дыхания. Более того, по результатам ряда исследований показано [40, 41], что прием АСК у больных ХОБЛ ассоциировался со снижением смертности и времени пребывания в стационаре.

Влияние препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, на сердечно-сосудистую систему

Программа ведения больных ХОБЛ со стабильным течением включает медикаментозную терапию (бронхолитические препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), ингибиторы фосфодиэстеразы-4) и нефармакологические методы лечения (отказ от курения, обучение, реабилитационные мероприятия). При этом следует помнить, что лекарственные средства, используемые для лечения бронхообструктивного синдрома, обладают массой побочных эффектов, отягочающих течение ССЗ.

β_2 -Агонисты

Так, использование β_2 -агонистов и метилксантинов может вызвать тахикардию. Хотя до недавнего времени увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) не придавалось особого значения, в ряде крупных международных исследований — CASS, IVEST — показано [42, 43], что ЧСС является независимым фактором риска как общей, так и кардиоваскулярной смерти. Поэтому ЧСС должна учитываться при выборе оптимальной консервативной терапии у больных с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы и ХОБЛ.

Необходимо также помнить, что при использовании β_2 -агонистов короткого действия, а также длительном применении пролонгированных β_2 -агонистов без ГКС увеличивается время проведения импульса через атриовентрикулярный узел, уменьшая тем самым рефрактерный период узла и миокарда, что дает основание отнести их к препаратам с проаритмогенным эффектом. Кроме того, короткодействующие β_2 -агонисты способны вызывать гипокалиемию, другие метаболические и электрические изменения, включая увеличение интервала QT. Эти эффекты весьма нежелательны у лиц с гипоксии

ей, гиперкапнией и сопутствующими заболеваниями сердца.

У больных ХОБЛ, как известно, одним из основных факторов, повреждающих миокард, является гипоксемия, вызывающая гипоксемическую миокардиодистрофию. Кроме того, при изучении относительного риска развития ИМ, обусловленного приемом β_2 -агонистов, установлено, что на фоне сопутствующих ССЗ этот риск значительно возрастает [44]. Вместе с тем имеются данные и о том, что длительное применение ингаляционных β_2 -агонистов пролонгированного действия все же не сопряжена с ростом смертности. Так, в исследованиях TORCH проанализирована выживаемость в группах больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ, получавших либо комбинацию сальметерола и флутиказона, либо монотерапию указанными препаратами или плацебо [45]. При этом смертность от любой причины в группах, получавших плацебо и сальбутамол, оказалась сопоставимой, а в группе получавших комбинированную терапию отмечена более высокая выживаемость.

Таким образом, результаты ряда исследований по оценке безопасности современных β_2 -агонистов у больных с ХОБЛ без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы оказались обнадеживающими, а итоги работ, в ходе которых β_2 -агонисты назначались пациентам с кардиоваскулярной патологией, — неоднозначными.

Антихолинергические препараты

Считается [1], что активное применение антихолинергических препаратов у больных с коморбидной патологией является достаточно безопасным. Основным побочным эффектом этой группы лекарственных средств является сухость во рту, а сообщения о незначительном увеличении сердечно-сосудистых событий у больных, получающих ипратропия бромид, требуют дальнейших подтверждений. Данные [46] свидетельствуют о быстром и устойчивом облегчении респираторных симптомов с благоприятным профилем безопасности на фоне как монотерапии длительно действующими антихолинергическими препаратами, так и в комбинации с β_2 -агонистами.

Ингаляционные ГКС

Прием ингаляционных ГКС (иГКС) также не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [1]. Кроме того, по результатам исследования ингаляционного флутиказона и преднизолона показано снижение концентрации С-реактивного белка на 50 и 63 % по сравнению с плацебо, что сопровождалось снижением сердечно-сосудистых симптомов у больных ХОБЛ [3]. По результатам крупного канадского исследования ($n = 5\,648$) пациенты с ХОБЛ, получающие низкие дозы (50–200 мкг) иГКС, выявлено снижение риска ИМ на 32 % [3]. Однако их положительное влияние на риск острого ИМ прослеживается не во всех клинических иссле-

дованиях. Так, по обобщенным результатам > 20 работ значимого влияния иГКС на риск развития ИМ не выявлено [47].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4

При широком диапазоне противовоспалительной активности ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) инициированы исследования по созданию новых эффективных препаратов, однако единственным представителем этой группы, которому удалось выйти на фармакологический рынок, оказался только рофлумиласт [48]. Основным действием ингибиторов ФДЭ-4 является подавление воспаления путем блокирования распада внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата. Ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт уже был одобрен для применения в некоторых странах. Хотя этот препарат и не обладает непосредственной бронхолитической активностью, он все же вызывает достоверное увеличение ОФВ₁ у пациентов, принимающих сальметерол или тиотропий. Не исключено, что внедрение рофлумиласта в комплексную терапию ХОБЛ может в какой-то степени решить проблему прогрессирования бронхообструктивного процесса.

Следует помнить, что у ингибиторов ФДЭ-4 больше побочных эффектов, чем у ингаляционных препаратов. Наиболее частыми из них являются тошнота, снижение аппетита, боли в животе, диарея, нарушение сна и головная боль. В контролируемых исследованиях при применении рофлумиласта также наблюдалась не до конца ясная потеря массы тела пациентов, однако побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось [49].

По мнению экспертов GOLD (2015) [1], на сегодняшний день наиболее безопасными в лечении больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ являются антихолинергические препараты и, вероятно, иГКС.

Заключение

К настоящему времени опубликовано большое количество исследований, в которых продемонстрировано существование прямой ассоциативной связи между ХОБЛ и кардиоваскулярной патологией. При выборе тактики лечения необходимо помнить, что традиционно используемые в лечении ССЗ препараты могут отрицательно влиять на течение ХОБЛ, а некоторые препараты, без которых трудно представить лечение ХОБЛ, зачастую оказывают неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему. Трудности медикаментозной терапии заключаются и во взаимоисключающих подходах в лечении ХОБЛ и сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Вместе с тем исследования последних нескольких лет существенно дополнили и расширили представления о лечении сочетанной респираторной и сердечно-сосудистой патологии. Обнаружены и новые механизмы действия уже известных лекарственных препаратов, пересмотрено соотношение польза / риск при их назначении у данной группы пациентов.

Однако данная задача по-прежнему остается трудной для лечащих врачей и требует от них обдуманных и взвешенных решений.

Конфликт интересов отсутствует.

The authors do not have any conflict of interest.

Литература

- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). The updated 2015 report is available on www.goldcopd.com).
- Крюков Н.Н., Шанина И.Ю., Протасов А.Д. Результаты функциональных тестов у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ. *Фундаментальные исследования*. 2011; 2: 83–88.
- Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8–11.
- Кубажи Х. Особенности течения и прогноза у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией: Дисс. ... канд. мед. наук. Рязань; 2013.
- Вахненко А.В. Современные подходы лечения хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью. *Світ медицини та біології*. 2013; 3: 70–73.
- Гурова А.Ю., Чаплыгин А.В., Свет А.В. и др. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2012; 2.
- Short P.M., Lipworth S.I., Elder D.H. et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Br. Med. J.* 2011; 342: d2549.
- Rasmussen D.B., Lange P., Jensen M.T. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart disease can benefit from beta-blocker treatment. *Ugeskr. Laeger*. 2015; 177 (38): V02150184.
- Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Возможности применения бета-адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Фарматека*. 2013; 15: 9–15.
- Bhatt S.P., Wells J.M., Kinney G.L. et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax*. 2016; 71 (1): 8–14.
- Andell P., Erlinge D., Smith J.G. et al. β -Blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study. *J. Am. Heart Ass.* 2015; 4: e001611.
- Kubota Y., Asai K., Furuse E. et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 515–523.
- Martiniuc C., Braniste T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2012; 116 (1): 218–221.
- Frans H., Rutten. β -Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (10): 880–887.
- Malerba M., Montuschi P., Radaeli A., Pirisi M. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. *Drug Discov. Today*. 2015; 20 (1): 129–135.
- Mascitelli L., Pezzetta F. Inhibition Of the renin-angiotensin system in patients with COPD and pulmonary hypertension-response. *Chest*. 2007; 131 (3): 938–939.
- Zhang H., Li Y., Zeng Y. et al. Endothelin-1 downregulates angiotensin-converting enzyme-2 expression in human bronchial epithelial cells. *Pharmacology*. 2013; 91 (5–6): 297–304.
- Martiniuc C., Braniste A., Braniste T. Angiotensin converting enzyme inhibitors and pulmonary hypertension. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2012; 116 (4): 1016–1020.
- Petersen H., Sood A., Meek P.M. et al. Rapid lung function decline in smokers is a risk factor for COPD and is attenuated by angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Chest*. 2014; 145 (4): 695–703.
- Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М., Даурбекова Л.В. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2005; 3: 79–91.
- Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Радзевич А.Э., Ольхин В.А. Место нитратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: научные доказательства и клиническая практика. *Справочник поликлинического врача*. 2013; 2: 24–29.
- Girard A., Jouneau S., Chabanne C. et al. Severe pulmonary hypertension associated with COPD: Hemodynamic improvement with specific therapy. *Respiration*. 2015; 90 (3): 220–228.
- Chandy D., Aronow W.S., Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr. Blood Press. Control*. 2013; 6: 101–109.
- Яхонтов Д.А., Балабанова Н.Ф. Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (3): 339–344.
- Sharif-Kashani B., Hamraghani A., Salamzadeh J. et al. The effect of amlodipine and sildenafil on the NT-ProBNP level of patients with COPD-induced pulmonary hypertension. *Iran. J. Pharm. Res.* 2014; 13: 161–168.
- Ватугин Н.Т., Шевелев А.Н., Дегтярева А.Э., Касем С.С. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал национальной академии медицинских наук*. 2014; 20 (1): 43–52.
- G'uzsek J. Ischaemic heart disease and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81 (6): 567–574.
- Bahammam A. Obstructive sleep apnea: from simple upper airway obstruction to systemic inflammation. *Ann. Saudi. Med.* 2011; 31: 1–3.
- Lee R., McNicholas W.T. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17: 79–83.
- Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 16: 63–70.
- Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. и др. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2013; 4 (147): 12–17.
- Sheng X., Murphy M.J., MacDonald T.M. Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular morbidity, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Clin. Ther.* 2012; 34: 374–384.
- Lawes C.M., Thornley S., Young R. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21: 35–40.
- Cao C., Wu Y., Xu Z. et al. The effect of statins on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and mortality:

- a systematic review and meta-analysis of observational research. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16461.
35. Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A. et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 1373–1378.
36. Huang C.C., Chan W.L., Chen Y.C. Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Clin. Ther.* 2011; 33: 1365–1370.
37. Jiang X., Yuan L., Li P. et al. Effect of simvastatin on 5-HT and 5-HTT in a rat model of pulmonary artery hypertension. *Cell. Physiol. Biochem.* 2015; 37 (5): 1712–1724.
38. Курлянская Е.К., Атрошенко Е.С., Геворкян Т.Т., Денисевич Т.Л. Аспирин в структуре антиагрегантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинские новости.* 2007; 8: 46–48.
39. Sin D.D. The devastating power of platelets in COPD exacerbations: can aspirin save lives in COPD? *Thorax.* 2014; 69 (7): 603–604.
40. Harrison M.T., Short P., Williamson P.A. et al. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax.* 2014; 69 (7): 609–615.
41. Winning J., Reichel J., Eisenhut Y. et al. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets.* 2009; 20: 50–57.
42. Cooper-DeHoff R.M., Handberg E.M., Mancina G.Q. et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2009; 7 (11): 1329–1340.
43. Diaz A. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 967–974.
44. Salpeter S.R. Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging.* 2004; 21 (6): 405–414.
45. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
46. Ferri C. Strategies for reducing the risk of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2015; 22 (2): 103–111.
47. Провоторов В.М., Коточигова Т.В. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности. *Молодой ученый.* 2011; 6 (2): 187–189.
48. Терехова Е.П., Терехов Д.В. Место ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Трудный пациент.* 2014; 10 (12): 44–51.
49. Herych P.R., Iatsyshyn R.I. Treatment and prevention of combined cardio-respiratory pathology in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (new approach). *Lik. Sprava.* 2014; (7–8): 38–46 (in Ukrainian).
50. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8–11.
51. Kubazhi Kh. A course and prognosis of patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease and hypertension: Diss. Ryazan'; 2013 (in Russian).
52. Vakhnenko A.V. Current approach to treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Svit meditsini ta biologii.* 2013; 3: 70–73 (in Ukrainian).
53. Gurova A.Yu., Chaplygin A.V., Svet A.V. et al. The optimal pharmacotherapy with beta-blockers in comorbidity of coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Lechashchii vrach.* 2012; 2 (in Russian).
54. Short P.M., Lipworth S.I., Elder D.H. et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Br. Med. J.* 2011; 342: d2549.
55. Rasmussen D.B., Lange P., Jensen M.T. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart disease can benefit from beta-blocker treatment. *Ugeskr. Laeger.* 2015; 177 (38): V02150184.
56. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Effects of beta-blockers in patients with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Farmateka.* 2013; 15: 9–15 (in Russian).
57. Bhatt S.P., Wells J.M., Kinney G.L. et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax.* 2016; 71 (1): 8–14.
58. Andell P., Erlinge D., Smith J.G. et al. β -Blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study. *J. Am. Heart Ass.* 2015; 4: e001611.
59. Kubota Y., Asai K., Furuse E. et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 515–523.
60. Martiniuc C., Branishte T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2012; 116 (1): 218–221.
61. Frans H. Rutten. β -Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (10): 880–887.
62. Malerba M., Montuschi P., Radaeli A., Pirisi M. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. *Drug Discov. Today.* 2015; 20 (1): 129–135.
63. Mascitelli L., Pezzetta F. Inhibition Of the renin-angiotensin system in patients with COPD and pulmonary hypertension-response. *Chest.* 2007; 131 (3): 938–939.
64. Zhang H., Li Y., Zeng Y. et al. Endothelin-1 downregulates angiotensin-converting enzyme-2 expression in human bronchial epithelial cells. *Pharmacology.* 2013; 91 (5–6): 297–304.
65. Martiniuc C., Braniste A., Braniste T. Angiotensin converting enzyme inhibitors and pulmonary hypertension. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2012; 116 (4): 1016–1020.
66. Petersen H., Sood A., Meek P.M. et al. Rapid lung function decline in smokers is a risk factor for COPD and is attenuated by angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Chest.* 2014; 145 (4): 695–703.
67. Orlov V.A., Gilyarevskiy S.R., Urusbieva D.M., Daurbekova L.V. A role of adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors for a choice of therapeutic strategy in patients with cardiovascular diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2005; 3: 79–91 (in Russian).
68. Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Radzevich A.E., Ol'khin V.A. A role of nitrates for treatment of cardiovascular diseases: evidence and real clinical practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2013; 2: 24–29 (in Russian).

Поступила 08.12.15

УДК 616.24-036.12-06:616.12

References

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). The updated 2015 report is available on www.goldcopd.com).
2. Kryukov N.N., Shanina I.Yu., Protasov A.D. Results of functional testing of patients with comorbid coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011; 2: 83–88 (in Russian).

22. Girard A., Jouneau S., Chabanne C. et al. Severe pulmonary hypertension associated with COPD: Hemodynamic improvement with specific therapy. *Respiration*. 2015; 90 (3): 220–228.
23. Chandy D., Aronow W.S., Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr. Blood Press. Control*. 2013; 6: 101–109.
24. Yakhontov D.A., Balabanova N.F. Effects of the 3rd generation calcium antagonists for treatment of patients with comorbid hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2010; 6 (3): 339–344 (in Russian).
25. Sharif-Kashani B., Hamraghani A., Salamzadeh J. et al. The effect of amlodipine and sildenafil on the NT-ProBNP level of patients with COPD-induced pulmonary hypertension. *Iran. J. Pharm. Res.* 2014; 13: 161–168.
26. Vatutin N.T., Shevelek A.N., Degtyareva A.E., Kasem S.S. Hyperaldosteronism and perspectives of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Zhurnal natsional'noy akademii meditsinskikh nauk*. 2014; 20 (1): 43–52 (in Russian).
27. Głuszek J. Ischaemic heart disease and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81 (6): 567–574.
28. Bahammam A. Obstructive sleep apnea: from simple upper airway obstruction to systemic inflammation. *Ann. Saudi. Med.* 2011; 31: 1–3.
29. Lee R., McNicholas W.T. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17: 79–83.
30. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 16: 63–70.
31. Korreya L.L., Lebedev T.Yu., Efremova O.A. et al. A problem of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and some cardiovascular diseases. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2013; 4 (147): 12–17 (in Russian).
32. Sheng X., Murphy M.J., MacDonald T.M. Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular morbidity, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Clin. Ther.* 2012; 34: 374–384.
33. Lawes C.M., Thornley S., Young R. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21: 35–40.
34. Cao C., Wu Y., Xu Z. et al. The effect of statins on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational research. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16461.
35. Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A. et al. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 1373–1378.
36. Huang C.C., Chan W.L., Chen Y.C. Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Clin. Ther.* 2011; 33: 1365–1370.
37. Jiang X., Yuan L., Li P. et al. Effect of simvastatin on 5-HT and 5-HTT in a rat model of pulmonary artery hypertension. *Cell. Physiol. Biochem*. 2015; 37 (5): 1712–1724.
38. Kurlyanskaya E.K., Atroshchenko E.S., Gevorkyan T.T., Denisevich T.L. Aspirin as a component of antiplatelet therapy of cardiovascular diseases. *Meditsinskie novosti*. 2007; 8: 46–48 (in Russian).
39. Sin D.D. The devastating power of platelets in COPD exacerbations: can aspirin save lives in COPD? *Thorax*. 2014; 69 (7): 603–604.
40. Harrison M.T., Short P., Williamson P.A. et al. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax*. 2014; 69 (7): 609–615.
41. Winning J., Reichel J., Eisenhut Y. et al. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets*. 2009; 20: 50–57.
42. Cooper-DeHoff R.M., Handberg E.M., Mancina G.Q. et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2009; 7 (11): 1329–1340.
43. Diaz A. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 967–974.
44. Salpeter S.R. Cardiovascular safety of beta(2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging*. 2004; 21 (6): 405–414.
45. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
46. Ferri C. Strategies for reducing the risk of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2015; 22 (2): 103–111.
47. Provotorov V.M., Kotochigova T.V. Pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Molodoy uchenyy*. 2011; 6 (2): 187–189 (in Russian).
48. Terekhova E.P., Terekhov D.V. A role of phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trudnyy patsient*. 2014; 10 (12): 44–51 (in Russian).
49. Herych P.R., Iatsyshyn R.I. Treatment and prevention of combined cardio-respiratory pathology in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (new approach). *Lik. Sprava*. 2014; (7–8): 38–46 (in Ukrainian).

Received December 08, 2015
UDC 616.24-036.12-06:616.12

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

Смирнова Анна Сергеевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: a.smyrnova@mail.ru

Author information

Vatutin Nikolay Tikhonovich, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; Alternate Head of Division of Urgent and Reconstructive Cardiosurgery, V.K.Gusak' State Institute of Urgent and Reconstructive Surgery; National Medical Science Academy of Ukraine; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru

Smirnova Anna Sergeevna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: a.smyrnova@mail.ru

Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких

А.В.Будневский, Л.Н.Цветикова, Е.С.Овсянников, О.В.Гончаренко

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России: 394036, Воронеж, Студенческая, 10

Резюме

Рост распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) главным образом связан с продолжающимся воздействием факторов риска. ХОБЛ является одной из основных и растущих глобальных проблем здравоохранения с огромным количеством расходов, поэтому существует острая необходимость изучения молекулярного механизма развития ХОБЛ и разработки новых методов лечения. В недавних исследованиях выявлены геропротекторы, обладающие новыми возможностями для лечения ХОБЛ. Так, использование мелатонина, обладающего свойством предотвращать преждевременное старение легких, может быть эффективным подходом к лечению ХОБЛ. Мелатонин — это нейрогормон, регулирующий биоритмы организма и иммунонейроэндокринные процессы. Синтез мелатонина происходит в основном в ночное время. В это же время наступает пик максимальной активности иммунной системы. Одной из важных функций мелатонина является антиоксидантная активность. Оксидативный стресс в период обострения больных бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ увеличивается, а уровень лейкоцитов, антиоксидантных ферментов и мелатонина снижается. Экзогенный мелатонин нормализует интенсивность окислительного стресса и уменьшает выраженность одышки при ХОБЛ, снижает уровень 8-изопростана в 1,6 раза, ингибирует фосфорилирование киназы ERK и экспрессию Sp1. Мелатонин эффективно подавляет экспрессию MUC5AC, что может быть связано с ингибированием фосфорилирования сигнального пути MAPK. Мелатонин значительно улучшает качество сна у больных ХОБЛ с сопутствующими нарушениями сна. При этом у пациентов не наблюдается дневной сонливости и нарушения функции дыхания, в то время как при воздействии обычных снотворных средств может ухудшиться гипоксемия ночью, а в тяжелых случаях и привести к дыхательной недостаточности. Очевидно, мелатонин может представлять собой потенциальное лекарственное средство в терапии хронических заболеваний дыхательных путей, таких как БА и ХОБЛ. Однако для установления рекомендаций по безопасному применению мелатонина с целью коррекции нарушения сна и дыхательной функции у больных ХОБЛ необходимы дальнейшие долгосрочные исследования с участием большего числа пациентов.

Ключевые слова: мелатонин, хроническая обструктивная болезнь легких, оксидативный стресс, бессонница, нарушение сна, муцин, одышка, антиоксиданты.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-372-378

A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease

A.V.Budnevskiy, L.N.Tsvetikova, E.S.Ovsyannikov, O.V.Goncharenko

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

Summary

A growth in prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is mainly related to continuing exposure of risk factors. COPD is a major and growing global health problem with great economic burden. Therefore, there is an urgent need to study molecular mechanisms of pathogenesis of COPD and to develop a new treatment strategy. Recent studies have revealed geroprotectors which could discover new therapeutic possibilities for COPD. Thus, use of melatonin could be an effective approach to treatment of COPD which could prevent the premature aging of the lungs. Melatonin is a neurohormone which regulates the human's biological rhythm, metabolism, and immuno-neuroendocrine processes. Melatonin is produced mainly at night. At the same time, there is the peak activity of the immune system. One of the important functions of melatonin is its antioxidant activity. Oxidative stress occurs during acute exacerbations of asthma and COPD, whereas leukocyte number, and antioxidant enzymes and melatonin levels decrease. Exogenous melatonin could improve the oxidative stress and dyspnea and cause 1.6-fold reduction in 8-isoprostane concentration in COPD patients. Melatonin could also inhibit ERK phosphorylation and expression of Sp1 and MUC5AC due to inhibition of MAPK signaling pathway phosphorylation. Melatonin could improve sleep quality in COPD patients with concomitant sleep disorders. Furthermore, melatonin does not cause daytime sleepiness and respiratory disorders compared to conventional hypnotics which may worsen nighttime hypoxemia and respiratory failure in severe cases. Obviously, melatonin could be a potential agent for treatment of chronic airway diseases such as asthma and COPD. However, further long-term large-scale studies are needed to develop recommendations for safe use of melatonin in patients with COPD and sleep disorders.

Key words: melatonin, chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress, insomnia, sleep disorders, dyspnea, antioxidants.

Рост распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связан главным образом с продолжающимся воздействием факторов риска (сигаретный дым, выхлопные газы, вредное производство и т. д.) [1]. ХОБЛ является одной из основных и растущих глобальных проблем здравоохранения с огромным количеством расходов, поэтому существует острая необходимость изучения молекулярного механизма развития ХОБЛ и разработки но-

вых методов лечения. Воздействие сигаретного дыма и бытовых поллютантов способно ускорить старение легких и оказать негативное влияние на состояние бронхолегочной системы, что может сопровождаться нарушением утилизации аномальных белков и, следовательно, индуцировать прогрессирование ХОБЛ. По результатам недавних исследований выявлены геропротекторы, способные открыть новые возможности для лечения ХОБЛ [2]. Так, использо-

вание мелатонина, предотвращающего преждевременное старение легких, может быть эффективным подходом к лечению ХОБЛ [3].

Мелатонин — нейrogормон, регулирующий биоритмы организма, иммуно-нейроэндокринные процессы [4], является универсальным физиологически активным веществом позвоночных, беспозвоночных, растений, в т. ч. водорослей и бактерий [5]. Мелатонин, образуется из аминокислоты — триптофана [6].

Мелатонин секретируется эпифизом и апудоцитами в других органах [7]. Синтез мелатонина в основном происходит в ночное время [6, 8]. В это же время наступает пик максимальной активности иммунной системы [4]. В циркуляционное русло гормон поступает преимущественно из эпифиза, тогда как в пищеварительном тракте происходит непосредственное его использование [5].

Большая часть циркулирующего мелатонина метаболизируется в печени, превращается в 6-оксимелатонин, который связывается с серной и глюкуроновой кислотами и экскретируется в основном с мочой. Около 20 % продуктов обмена мелатонина выделяется с калом. Сам мелатонин в неизменном виде в моче крыс не был найден, что свидетельствует о его полном превращении в организме [9]. При этом экзогенный гормон по биологическому эффекту неравноценен синтезированному эндогенно вследствие кратковременности циркуляции в организме [5].

Нарушение суточного ритма секреции мелатонина приводит к значительным изменениям высшей нервной деятельности [10]. Изменение уровня мелатонина может обуславливать многие возрастные изменения организма и появление ассоциированных с возрастом заболеваний [11, 12].

Мелатонин предотвращает развитие многих заболеваний — от простудных до онкологических, кроме того, имеются данные о его эффективности при лечении новообразований, резистентных к обычным противоопухолевым препаратам [6, 10, 13]. Мелатонин стимулирует поглощение глюкозы тканями, увеличивает концентрацию аденозинтрифосфата [14], креатинфосфата, стимулирует депонирование гликогена в тканях [6].

Одной из важных функций мелатонина является антиоксидантная активность [6]. Мелатонин является наиболее эффективным антиоксидантом по сравнению с витаминами Е и С при сепсисе [15], воздействию радиации [16], сахарном диабете [17], гепатопатологии и холестаза [18].

Механизм антиоксидантного действия мелатонина обусловлен способностью связывать свободные радикалы и экзогенные канцерогены, он также активирует глутатинопероксидазу (ГП) [19–22]. Показано, что изменение активности ГП / глутатионредуктазной (ГР) антиоксидантной системы следует за ритмами синтеза мелатонина [23]. Мелатонин способен стимулировать экспрессию генов, ответственных за синтез Cu-Zn-зависимой супероксиддисмутазы [11]. Известно, что данный гормон может

выступать активным донором электронов, эффективным перехватчиком свободных радикалов $\dot{\text{O}}\text{H}$, $\dot{\text{O}}\text{OH}$, $\dot{\text{O}}_2$ и синглетного кислорода, NO и ONO_2 — [5, 24–26], а также ингибировать фермент NO-синтазу [11]. Показано [27–28], что 6-гидроксимелатонин, стимулируя переход Fe_3^+ в Fe_2^+ в реакции Фентона, перехватывает образующиеся $\dot{\text{O}}\text{H}$, проявляя таким образом антиоксидантные свойства.

При воздействии мелатонина снижается уровень продуктов перекисдного окисления липидов: диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов, малонового диальдегида, восстанавливается концентрация антиоксиданта глутатиона при развитии экспериментального холестаза [29] и почечной недостаточности [30–31]. Повышенное содержание продуктов перекисдного окисления липидов в сыворотке крови свидетельствует о том, что развитие и прогрессирование этого заболевания сопровождается оксидативным стрессом и накоплением в организме продуктов свободнорадикального окисления биомолекул.

Мелатонин способен оказывать нормализующее воздействие при ишемических повреждениях тканей, заболеваниях печени, сердечно-сосудистой и нервной систем, вызванных токсинами, оксидативным стрессом [30, 32–35, 36], а также при развитии апоптоза [37–38].

Во время обострения бронхиальной астмы (БА) происходит уменьшение активности ГП, ГР, каталазы, уровня мелатонина, лейкоцитов, парциального давления кислорода ($p\text{O}_2$) и увеличение количества малонового диальдегида, эозинофилов, активности супероксиддисмутазы по сравнению с данными стабильного периода. Кроме того, у пациентов с БА в стабильный период обнаружено увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковой скорости выдоха, $p\text{O}_2$. Оксидативный стресс в период обострения больных БА и ХОБЛ увеличивается, в то время как уровень антиоксидантных ферментов и мелатонина снижается [39].

У пациентов с ХОБЛ, получавших 3 мг мелатонина в сутки в течение 3 мес., наблюдалось снижение 8-изопростана в 1,6 раза ($p = 0,01$), а также уменьшение выраженности одышки без существенных изменений функции легких при выполнении физических упражнений. При неферментативном окислении фосфолипидов клеточных мембран образуется 8-изопростан, служащий надежным маркером уровня оксидативного стресса в организме. У пациентов, получавших плацебо, отмечалось увеличение интерлейкина (IL)-8 ($p = 0,03$). Предполагается, что при приеме мелатонина нормализуются интенсивность оксидативного стресса и одышка при ХОБЛ [40].

Установлено, что акролеин-индуцированной синтез IL-8 в фибробластах легких человека сопровождается повышением уровня фосфорилирования протеинкиназ АКТ (семейство серин-треониновых протеинкиназ ($\text{RAC} - \text{serine / threonine-protein kinase}$) — продуктов генов под названием *akt*; другие названия АКТ: PKB (*protein kinase B* — протеинкиназа B)

и PKB / AKT — внеклеточная регулируемая киназа (ERK1/2)). Мелатонин подавляет акролеин-индуцированной синтез IL-8 в этих клетках через ингибирование сигнального пути PI3K / AKT и ERK1/2. Киназа AKT-1 является ключевым ферментом сигнального пути PI3K / AKT и вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток [41].

При введении мелатонина мышам (10 или 20 мг / кг, внутривенно за 1 ч до воздействия сигаретного дыма) заметно уменьшается количество нейтрофилов, провоспалительных медиаторов, миелопероксидазы и муцина MUC5AC. Мелатонин ингибирует фосфорилирование киназы ERK и экспрессию *specificity protein-1* (Sp1) — фактора транскрипции человека, регулирующего множество генов. Очевидно, мелатонин имеет терапевтический потенциал для лечения ХОБЛ [42].

Муцин является основной системой защиты дыхательных путей от различных раздражителей. Тем не менее при избыточном количестве слизи ограничивается воздушный поток и снижается функция легких у пациентов с БА или ХОБЛ. В исследовании воздействия мелатонина на синтез муцина MUC5AC использованы эпидермальный фактор роста NCI-H292-стимулированных клеток, линия эпителиальных клеток карциномы человека, секретирующих муцин, и яичный альбумин (OVA) мышей с индуцированной БА. При воздействии мелатонина значительно сократились уровни мРНК, белка MUC5AC, IL-6, а также фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы — *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), в т. ч. ERK1/2, JNK и P-38 на фоне воздействия эпидермального фактора роста. Эти данные не противоречат результатам исследований с использованием ингибиторов MAPK. В частности, применение комбинации мелатонина и ингибитора MAPK более эффективно подавляет фосфорилирование MAPK, чем использование только ингибитора MAPK, что приводит к снижению экспрессии MUC5AC. Сигнальные пути MAPK представляют собой группу мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы. В модели развития БА у мышей выявлено значительное снижение экспрессии MUC5AC в дыхательных путях по сравнению с OVA-индуцированной моделью. Этот процесс сопровождался снижением уровня провоспалительных цитокинов и воспалительного инфильтрата. Мелатонин эффективно подавляет экспрессию MUC5AC. Такие эффекты могут быть тесно связаны с ингибированием фосфорилирования MAPK. Результаты исследования показывают, что мелатонин может представлять собой потенциальное лекарственное средство в терапии хронических заболеваний дыхательных путей, таких как БА и ХОБЛ [43].

Важно отметить, что у пациентов с ХОБЛ часто наблюдается бессонница. При этом коррекция сна

при использовании традиционных бензодиазепинов может усилить гипоксемию ночью, а в тяжелых случаях привести к дыхательной недостаточности [44].

Известно, что рамелтеон — агонист рецептора мелатонина MT (1) / MT (2) — показан для лечения бессонницы при ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ ($n = 40$; $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ и $ОФВ_1 = 50–80 \%$ или $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ и $ОФВ_1 < 50\%$ долж.) получали рамелтеон 8 мг или плацебо в течение 5–10 ночей, за 30 мин до полисомнографического мониторинга, в т. ч. измерения насыщения кислородом $СаО_2$ и оценки функции дыхания. При применении рамелтеона по сравнению с плацебо ($92,2 \%$ vs $92,5 \%$; $p = 0,576$) значительного изменения $СаО_2$ в течение всей ночи не обнаружено. Средняя $СаО_2$ и средний индекс апноэ / гипопноэ в течение каждого часа ночи, каждой стадии сна, а также количество минут сна были сходны в группах получавших рамелтеон и плацебо, однако возросли общее время сна ($389,0$ мин vs $348,4$ мин; $p = 0,019$), эффективность сна ($81,0 \%$ vs $72,6 \%$; $p = 0,019$), уменьшилось время ожидания сна ($23,1$ мин vs $56,9$ мин; $p = 0,051$) при применении рамелтеона по сравнению с плацебо. При этом случаев отмены рамелтеона не зафиксировано. Рамелтеон хорошо переносится пациентами, страдающими ХОБЛ [45]. При использовании рамелтеона в дозе 16 мг (в 2 раза превышает рекомендуемую терапевтическую дозу) клинически или статистически значимых эффектов на оксигенацию и функцию легких на фоне улучшенного качества сна у больных ХОБЛ не показано [46]. В связи с этим интересно изучение возможности применения мелатонина в качестве снотворного и лекарственного препарата, улучшающего дыхательную функцию при ХОБЛ.

Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для определения влияния мелатонина на сон и функцию дыхания у пациентов с ХОБЛ ($n = 30$) разной степени тяжести. Критериями исключения были обострение заболевания в течение последнего месяца, обструктивное апноэ сна, психическое расстройство, кислородная терапия в ночной период, смена места работы, прием пероральных глюкокортикостероидов, метилксантинов или гипнотических седативных препаратов. Пациенты получали 3 мг мелатонина ($n = 12$) или плацебо ($n = 13$) перорально в виде разовой дозы, за 1 ч перед сном в течение 21 дня. Качество сна оценивалось по индексу качества сна Питтсбурга (PSQI), дневная сонливость измерялась по шкале сонливости *Epworth*. Функция легких и уровень выполнения упражнений оценены с помощью спирометрии и теста 6-минутной ходьбы соответственно. Завершили протокол исследования и были включены в окончательный анализ 25 пациентов. После терапии мелатонином значительно улучшились показатели PSQI, особенно время ожидания сна и продолжительность сна. Не обнаружено различий в дневной сонливости, функции легких и уровне выполнения упражнений. Сделан вывод, что при использовании мелатонина улучшается сон при ХОБЛ. В 2 из 8 случаев длительного приема (в течение

3 и 6 мес.) 3 мг в сутки мелатонина наблюдалось незначительное снижение количества спермы у здоровых мужчин. Таким образом, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования с участием большего числа пациентов с целью создания рекомендаций по безопасному применению мелатонина с целью коррекции нарушения сна и дыхательной функции у больных ХОБЛ [47–48].

Заключение

При обострении БА и ХОБЛ наблюдается интенсификация оксидативного стресса и понижение уровня лейкоцитов, антиоксидантных ферментов и мелатонина. При воздействии экзогенного мелатонина нормализуются процессы свободнорадикального окисления при ХОБЛ, а также уменьшается выраженность одышки, снижается уровень 8-изопростана, ингибируется фосфорилирование киназы ERK и экспрессия Sp1, подавляется экспрессия MUC5AC. Мелатонин значительно улучшает качество сна у больных ХОБЛ с сопутствующими нарушениями сна.

Значительный антиоксидантный эффект, иммуномодуляторная активность и биогенная природа мелатонина свидетельствуют о перспективности применения данного гормона в терапии ХОБЛ, а также при нарушении сна у пациентов с ХОБЛ.

Конфликт интересов отсутствует.

The authors do not have any conflict of interest.

Литература

- Атяшкин Д.А., Цветикова Л.Н., Лобеева Н.В. и др. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких. *Успехи современного естествознания*. 2015; 9 (2): 195–197.
- Ito K., Mercado N. STOP accelerating lung aging for the treatment of COPD. *Exp. Gerontol.* 2014; 59: 21–27.
- Ito K., Colley T., Mercado N. Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 641–652.
- Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов. *Биофизика*. 1992; 37: 1041–1047.
- Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противомикробные вещества. М.: Наука; 1985.
- Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб: ДЕАН; 2005.
- Князькин И.В. Экстрапищевый мелатонин в процессе старения. СПб: Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН. 2008.
- Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект). *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 1998; 83: 1–10.
- Наумов Е.В., Попова Н.К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск: Наука; 1975.
- Дятлов Р.В. Сравнение антиоксидантных свойств мелатонина, эпителина и глутатиона методом люминолзависимой хемилюминесценции in vitro. *Доклады РАН*. 1997; 356: 129–131.
- Газиев А.И., Ушакова Т.Е., Подлущий А.Я. Диетические антиоксиданты увеличивают продолжительность жизни мышей, снижают частоту мутаций и увеличивают экспрессию защитных генов. *Успехи геронтологии*. 1997; 1: 80–84.
- Осипов А.Н., Азизова Ю.А., Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и их роль в организме. *Успехи биологической химии*. 1990; 31 (2): 180–208.
- Hong Y.G., Riegler J.L. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? *J. Clin. Gastroenterol.* 1997; 25 (1): 376–378.
- Martin M., Macias M., Leon J. et al. Melatonin increases the activity of the oxidative phosphorylation enzymes and the production of ATP in rat brain and liver mitochondria. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2002; 34 (4): 348–357.
- Küçükakin B., Gögenur I., Reiter R.J. et al. Oxidative stress in relation to surgery: is there a role for the antioxidant melatonin. *J. Surg. Res.* 2009; 152 (2): 338–347.
- Yilmaz S., Yilmaz E. Effects of melatonin and vitamin E on oxidative-antioxidative status in rats exposed to irradiation. *Toxicology*. 2006; 222 (1–2): 1–7.
- Ulus N.N., Sahilli M., Avci A. et al. Pentose phosphate pathway, glutathione-dependent enzymes and antioxidant defense during oxidative stress in diabetic rodent brain and peripheral organs: effects of stobadine and vitamin E. *Neurochem. Res.* 2003; 28 (6): 815–823.
- Montilla P., Cruz A., Padillo F.J. et al. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *J. Pineal. Res.* 2001; 31 (2): 138–144.
- Baydas G., Ercel E., Canatan H. et al. Effect of melatonin on oxidative status of rat brain, liver and kidney tissues under constant light exposure. *Cell Biochem. Funct.* 2001; 19 (1): 37–41.
- Subramanian P., Dakshayani K.B., Pandi-Perumal S.R. et al. 24-hour rhythms in oxidative stress during hepatocarcinogenesis in rats: effect of melatonin or alpha-ketoglutarate. *Redox. Rep.* 2008; 13 (2): 78–86.
- Sewerynek E., Melchiorri D., Reiter R.J. et al. Lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity is inhibited by the antioxidant melatonin. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 293 (4): 327–334.
- Öztürk G., Coşkun S., Erbaş D., Hasanoğlu E. The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Japan. J. Physiology*. 2000; 50: 149–153.
- Hardeland R., Coto-Montes A., Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol. Int.* 2003; 20 (6): 921–962.
- Vural H., Sabuncu T., Arslan S.O. et al. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J. Pineal. Res.* 2001; 31 (3): 193–198.
- Esrefoglu M., Gül M., Emre M.H. et al. Protective effect of low dose of melatonin against cholestatic oxidative stress after common bile duct ligation in rats. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (13): 1951–1956.
- Cuzzocrea S., Zingarelli B., Gilad E. et al. Protective of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J. Pineal. Res.* 1997; 23 (2): 106–116.
- Maharaj D.S., Limson J.L., Daya S. 6-Hydroxymelatonin converts Fe (III) to Fe (II) and reduces iron-induced lipid peroxidation. *Life Sci.* 2003; 72 (12): 1367–1375.

28. Reiter R.J., Tan D.X., Gitto E. et al. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol. J. Pharmacol.* 2004; 56 (2): 159–170.
29. Cruz A. Effect of melatonin on myocardial oxidative stress induced by experimental obstructive jaundice. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2009; 101 (7): 460–463.
30. Ohta Y., Kongo M., Kishikawa T. Melatonin exerts a therapeutic effect on cholestatic liver injury in rats with bile duct ligation. *J. Pineal. Res.* 2003; 34 (2): 119–126.
31. Cruz A., Tasset I., Ramírez L.M. et al. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 425 (2): 135–139.
32. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов. *Успехи химии.* 1983; 52: 353–372.
33. Пескин А.В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК. *Биохимия.* 1997; 62: 1571–1578.
34. Kojima T. Effects of melatonin on proliferation, oxidative stress and Cx32 gap junction protein expression in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Cell. Struct. Funct.* 1997; 22 (3): 347–356.
35. El-Sokkary G.H. Inhibition of 2-nitropropane-induced cellular proliferation, DNA synthesis and histopathological changes by melatonin. *Neuroendocrinol. Lett.* 2002; 23 (4): 335–340.
36. Sewerynek E., Reiter R.J., Melchiorri D. et al. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin. *Hepatology.* 1996; 43 (10): 898–905.
37. Munoz-Casares F.C., Padillo F.J., Briceño J. et al. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia / reperfusion injury of the pancreas. *J. Pineal. Res.* 2006; 40 (3): 195–203.
38. Ozen O.A., Kus M.A., Kus I. et al. Protective effects of melatonin against formaldehyde-induced oxidative damage and apoptosis in rat testes: an immunohistochemical and biochemical study. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2008; 54 (4–5): 169–176.
39. Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (5): 276–283.
40. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F., de Bruin V.M. et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal. Res.* 2012; 53 (3): 238–244.
41. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal. Res.* 2012; 52 (3): 356–364.
42. Shin I.S., Shin N.R., Park J.W. et al. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal. Res.* 2015; 58 (1): 50–60.
43. Shin I.S., Park J.W., Shin N.R. et al. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells. *J. Pineal. Res.* 2014; 56 (4): 398–407.
44. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med.* 2009; 10 (1): 19–25.
45. Kryger M., Roth T., Wang-Weigand S., Zhang J. The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath.* 2009; 13 (1): 79–84.
46. Kryger M., Wang-Weigand S., Zhang J., Roth T. Effect of ramelteon, a selective MT(1)/MT(2)-receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. *Sleep Breath.* 2008; 12 (3): 243–250.
47. Nunes D.M., Mota R.M.S., Machado M.O. et al. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2008; 41 (10): 926–931.
48. Halvani A., Mohsenpour F., Nasiriani K. Evaluation of exogenous melatonin administration in improvement of sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos.* 2013; 12 (2): 9–15.

Поступила 30.11.15
УДК 616.24-036.12-092

References

1. Atyakshin D.A., Tsvetkova L.N., Lobeveva N.V. et al. Immune status in chronic obstructive pulmonary disease. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2015; 9 (2): 195–197 (in Russian).
2. Ito K., Mercado N. STOP accelerating lung aging for the treatment of COPD. *Exp. Gerontol.* 2014; 59: 21–27.
3. Ito K., Colley T., Mercado N. Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 641–652.
4. Vladimirov Yu.A., Sherstnev M.P., Azimbaev T.K. Measurement of antioxidant and anti-radical activity of substances and biological objects. *Biofizika.* 1992; 37: 1041–1047 (in Russian).
5. Abramova Zh.I., Oksengendler G.I. A Human and Antioxidants. Moscow: Nauka; 1985 (in Russian).
6. Kvetnaya T.V., Knyaz'kin I.V., Kvetnoy I.M. Melatonin as a neuroendocrine marker of age-related diseases. Saint-Petersburg: DEAN; 2005 (in Russian).
7. Knyaz'kin I.V. A role of extrapineal melatonin for aging. Saint-Petersburg: Institut bioregulyatsii i gerontologii SZO RAMN; 2008 (in Russian).
8. Anisimov V.N. Physiological functions of epiphysis (gerontological aspects). *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M.Sechenova.* 1998; 83: 1–10 (in Russian).
9. Naumov E.V., Popova N.K. A role of serotonin and melatonin for endocrine regulation. Novosibirsk: Nauka; 1975 (in Russian).
10. Dyatlov R.V. A comparison of antioxidant properties of melatonin, epitalamin and glutathione using luminol-dependent chemiluminescence in vitro. *Doklady RAN.* 1997; 356: 129–131 (in Russian).
11. Gaziev A.I., Ushakova T.E., Podlutskiy A.Ya. Nutritional antioxidants can increase life extension in mice, reduce mutation frequency and increase expression of protective genes. *Uspekhi gerontologii.* 1997; 1: 80–84 (in Russian).
12. Osipov A.N., Azizova Yu.A., Vladimirov Yu.A. Reactive oxygen species and their role in humans. *Uspekhi biologicheskoy khimii.* 1990; 31 (2): 180–208 (in Russian).
13. Hong Y.G., Riegler J.L. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? *J. Clin. Gastroenterol.* 1997; 25 (1): 376–378.
14. Martin M., Macias M., Leon J. et al. Melatonin increases the activity of the oxidative phosphorylation enzymes and the production of ATP in rat brain and liver mitochondria. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2002; 34 (4): 348–357.

15. Kucukakin B., Gogenu I., Reiter R.J. et al. Oxidative stress in relation to surgery: is there a role for the antioxidant melatonin. *J. Surg. Res.* 2009; 152 (2): 338–347.
16. Yilmaz S., Yilmaz E. Effects of melatonin and vitamin E on oxidative-antioxidative status in rats exposed to irradiation. *Toxicology.* 2006; 222 (1–2): 1–7.
17. Ulusu N.N., Sahilli M., Avci A. et al. Pentose phosphate pathway, glutathione-dependent enzymes and antioxidant defense during oxidative stress in diabetic rodent brain and peripheral organs: effects of stobadine and vitamin E. *Neurochem. Res.* 2003; 28 (6): 815–823.
18. Montilla P., Cruz A., Padillo F.J. et al. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *J. Pineal. Res.* 2001; 31 (2): 138–144.
19. Baydas G., Ercel E., Canatan H. et al. Effect of melatonin on oxidative status of rat brain, liver and kidney tissues under constant light exposure. *Cell Biochem. Funct.* 2001; 19 (1): 37–41.
20. Subramanian P., Dakshayani K.B., Pandi-Perumal S.R. et al. 24-hour rhythms in oxidative stress during hepatocarcinogenesis in rats: effect of melatonin or alpha-ketoglutarate. *Redox. Rep.* 2008; 13 (2): 78–86.
21. Sewerynek E., Melchiorri D., Reiter R.J. et al. Lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity is inhibited by the antioxidant melatonin. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 293 (4): 327–334.
22. Öztürk G., Coşkun S., Erbaş D., Hasanoğlu E. The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Japan. J. Physiology.* 2000; 50: 149–153.
23. Hardeland R., Coto-Montes A., Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidant defense mechanisms. *Chronobiol. Int.* 2003; 20 (6): 921–962.
24. Vural H., Sabuncu T., Arslan S.O. et al. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J. Pineal. Res.* 2001; 31 (3): 193–198.
25. Esrefoglu M., Gül M., Emre M.H. et al. Protective effect of low dose of melatonin against cholestatic oxidative stress after common bile duct ligation in rats. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (13): 1951–1956.
26. Cuzzocrea S., Zingarelli B., Gilad E. et al. Protective of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J. Pineal. Res.* 1997; 23 (2): 106–116.
27. Maharaj D.S., Limson J.L., Daya S. 6-Hydroxymelatonin converts Fe (III) to Fe (II) and reduces iron-induced lipid peroxidation. *Life Sci.* 2003; 72 (12): 1367–1375.
28. Reiter R.J., Tan D.X., Gitto E. et al. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol. J. Pharmacol.* 2004; 56 (2): 159–170.
29. Cruz A. Effect of melatonin on myocardial oxidative stress induced by experimental obstructive jaundice. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2009; 101 (7): 460–463.
30. Ohta Y., Kongo M., Kishikawa T. Melatonin exerts a therapeutic effect on cholestatic liver injury in rats with bile duct ligation. *J. Pineal. Res.* 2003; 34 (2): 119–126.
31. Cruz A., Tasset I., Ramirez L.M. et al. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 425 (2): 135–139.
32. Obukhova L.K., Emanuel' N.M. A role of free radical oxidative reactions for molecular mechanisms of aging. *Uspekhi khimii.* 1983; 52: 353–372 (in Russian).
33. Peskin A.V. Interactions between active oxygen and DNA. *Biokhimiya.* 1997; 62: 1571–1578 (in Russian).
34. Kojima T. Effects of melatonin on proliferation, oxidative stress and Cx32 gap junction protein expression in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Cell. Struct. Funct.* 1997; 22 (3): 347–356.
35. El-Sokkary G.H. Inhibition of 2-nitropropane-induced cellular proliferation, DNA synthesis and histopathological changes by melatonin. *Neuroendocrinol. Lett.* 2002; 23 (4): 335–340.
36. Sewerynek E., Reiter R.J., Melchiorri D. et al. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin. *Hepatogastroenterology.* 1996; 43 (10): 898–905.
37. Munoz-Casares F.C., Padillo F.J., Briceño J. et al. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia / reperfusion injury of the pancreas. *J. Pineal. Res.* 2006; 40 (3): 195–203.
38. Ozen O.A., Kus M.A., Kus I. et al. Protective effects of melatonin against formaldehyde-induced oxidative damage and apoptosis in rat testes: an immunohistochemical and biochemical study. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2008; 54 (4–5): 169–176.
39. Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (5): 276–283.
40. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F., de Bruin V.M. et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal. Res.* 2012; 53 (3): 238–244.
41. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal. Res.* 2012; 52 (3): 356–364.
42. Shin I.S., Shin N.R., Park J.W. et al. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal. Res.* 2015; 58 (1): 50–60.
43. Shin I.S., Park J.W., Shin N.R. et al. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells. *J. Pineal. Res.* 2014; 56 (4): 398–407.
44. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med.* 2009; 10 (1): 19–25.
45. Kryger M., Roth T., Wang-Weigand S., Zhang J. The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath.* 2009; 13 (1): 79–84.
46. Kryger M., Wang-Weigand S., Zhang J., Roth T. Effect of ramelteon, a selective MT(1)/MT (2)-receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. *Sleep Breath.* 2008; 12 (3): 243–250.
47. Nunes D.M., Mota R.M.S., Machado M.O. et al. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2008; 41 (10): 926–931.
48. Halvani A., Mohsenpour F., Nasiriani K. Evaluation of exogenous melatonin administration in improvement of sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos.* 2013; 12 (2): 9–15.

Received November 30, 2015
UDC 616.24-036.12-092

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, заведующий 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

Цветикова Любовь Николаевна – к. б. н., старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (962) 327-05-27; e-mail: tsvn@bk.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

Гончаренко Ольга Владимировна – аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: k.f.ter@yandex.ru

Author information

Budnevskiy Andrey Valerievich, MD, Professor, Head of Department of General Internal Medicine, Dean of Faculty of High-Quality Specialists Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Tsvetikova Lyubov' Nikolaevna, PhD in Biology, Senior Researcher at Research Institute of Experimental Biology and Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 327-05-27; e-mail: tsvn@bk.ru

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

Goncharenko Olga Vladimirovna, PhD Student at Department of General Internal Medicine, Dean of Faculty of High-Quality Specialists Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: k.f.ter@yandex.ru

Подбор эффективной терапии при синдроме обструктивного апноэ / гипопноэ сна, ассоциированной с высокогорной легочной гипертензией в условиях высокогорья

А.К.Мырзаахматова

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова при Минздраве Республики Кыргызстан: 720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3

Резюме

Представлен клинический случай подбора терапии для коренного жителя высокогорья с синдромом обструктивного апноэ / гипопноэ сна и высокогорной легочной гипертензией. Показано, что наиболее эффективным лечением в условиях высокогорья является метод комбинированной терапии методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) + ацетазоломид.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна, легочная гипертензия, высокогорье, CPAP-терапия, ацетазоломид.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-379-384

Development of the optimal therapy for obstructive sleep apnea syndrome associated with pulmonary hypertension patients living at high altitude

А.К.Мырзаахматова

Academician M.Mirrahimov National Center of Cardiology and Therapy: 3, Tologol Moldo str., Bishkek, 720040, Kyrgyzstan

Summary

The aim of this study was to evaluate prevalence, clinical and functional markers of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) and to develop the optimal therapy for this disease in patients living at high altitude. *Methods.* The study protocol included physical examination, special respiratory questionnaires, 6-min walk test, spirometry, echocardiography, capnography and polysomnography. The trial treatment included CPAP therapy, acetazolamide or combination of both. *Results.* A male patient, 62 years of age, with OSAS associated with pulmonary artery hypertension (PAH) was reported in the article according to the study protocol. The combined therapy with CPAP + acetazolamide was the most effective and resulted in improvement in the sleep quality, oxygen saturation, dyspnea, PtcCO₂, hypertension, and the heart beat rate. *Conclusion.* The combined therapy with CPAP + acetazolamide could be considered as the optimal treatment for patients with OSAS and PAH. OSAS in patients living at high altitude requires further investigations.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, pulmonary hypertension, high altitude, CPAP therapy, acetazolamide.

Синдром обструктивного апноэ (СОАС) / гипопноэ сна (СОАГС) относится к числу наиболее распространенных патологических состояний, являясь важной и социально весомой проблемой современной медицины. В Кыргызстане проблема СОАГС особенно актуальна для жителей высокогорных регионов, т. к. сочетание климатических, социальных и культурных факторов может оказывать значительное влияние на течение болезни как у коренных горцев, так и у лиц, временно пребывающих на больших высотах. Горы занимают $\geq 3/4$ территории Кыргызстана. Республика расположена выше 401 м над уровнем моря; > 50 % ее территории располагается на высоте 1 000–3 000 м, примерно $1/3$ – 3 000–4 000 м. На высоте 1 000–2 000 м расположено > 50 % населенных пунктов, где проживают 1 745 тыс. человек – 36 % населения; > 2 000 м – 240 тыс. человек, или около 5 % жителей страны. Известно, что экстремальные горные условия способствуют формированию, а в определенных случаях – и утяжелению легочных болезней. Исследования в этом направлении респираторной медицины немногочисленны и тре-

буют к себе пристального внимания. В единичных работах показано более тяжелое и прогрессирующее течение СОАГС у горцев, особенно при наличии факторов риска и сопутствующих заболеваний [1, 2]. Своеобразные изменения обнаружены у временно пребывающих на высокогорье больных апноэ сна. Так, K.Burgess *et al.* (2006) при подъеме пациентов со среднетяжелым СОАС ($n = 5$) на высоту 2 750 м в условиях барокамеры выявлено значительное снижение эпизодов обструктивного апноэ сна (ОАС), что, возможно, связано с улучшением дыхательного паттерна и повышением мышечного тонуса верхних дыхательных путей. В то же время наблюдалось увеличение частоты центрального апноэ за счет замещения ОАС эпизодами центральных апноэ, вероятно, вследствие имевшей место гипобарической гипоксии. В исследовании [3] указано на нарастание клинических проявлений заболевания при подъеме на высоту 3 850 м.

Исследования по изучению особенностей СОАГС и выбора эффективной терапии для коренных жителей высокогорья практически отсутствуют. Есть еди-

нические наблюдения по выбору лечения СОАС у лиц, временно пребывающих в условиях высокогорья. По предположению ученых из Университетской клиники Цюриха (Швейцария), у пациентов с СОАС во время пребывания в горах при приеме ацетазоламида могут уменьшиться явления гипоксемии, сонливости, при этом возможно предупредить нарушения дыхания [4–6]. По результатам исследования японских ученых показано, что пациенты должны продолжать использовать терапию постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР) в условиях высокогорья, т. к. СОАС усугубляется постоянной гипобарической гипоксией [3]. Однако с помощью СРАР-терапии нельзя контролировать центральное апноэ сна, возникающее на высоте [5]. Комбинированное лечение СРАР + ацетазоламид следует рассматривать в частности у больных с тяжелым СОАС и сопутствующими заболеваниями. Из исследований *D.Patz et al.* известно, уменьшение индекса апноэ / гипопноэ (ИАГ) происходит по мере уменьшения высоты над уровнем моря. Для исключения ложноотрицательных результатов полисомнографии (ПСГ) горцев необходимо обследовать и подбирать СРАР-терапию на высоте их проживания [7].

Проведено исследование по изучению распространенности, клинико-функциональных маркеров СОАС и подбору эффективной терапии для коренных горцев Тянь-Шаня, проживающих на уровне высокогорья (3 200–3 800 м над уровнем моря). По результатам исследований распространенность СОАС у горцев Кыргызстана составила 9 %. Среди обследованных горцев у 4,7 % установлена высокогорная (первично высотная) легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (*М.М.Миррахимов*, 1971) Повышение легочного артериального давления (ЛАД) совершается преимущественно за счет увеличения легочного сосудистого сопротивления, которое на высоте > 3 000 м достигает уровня, вдвое превышающего норму [8–10]. У аборигенов высокогорья легочное сосудистое сопротивление возрастает обычно более выражено и ведет к закономерному формированию легочной гипертензии (ЛГ) с последующей гипертрофией правого желудочка (ПЖ) сердца, а иногда и правожелудочковой недостаточностью [11].

У пациентов с СОАС во время ночных эпизодов апноэ происходит эпизодическое, но значительное повышение давления в легочной артерии, особенно во время REM-фазы сна. Распространенность ЛГ ($P_{pa} > 20$ мм рт. ст.) у больных СОАС составляет около 20 %. В большинстве случаев ЛГ при СОАС является легкой / умеренной и P_{pa} находится в пределах 25–30 мм рт. ст. [12]. В нескольких исследованиях показано, что индекс массы тела (ИМТ) и тяжесть ночных десатураций у больных СОАС имеют более сильную связь с ЛГ, чем ИАГ. Например, в исследовании Страсбургской группы [13] проведено сравнение показателей гемодинамики у пациентов с СОАС и синдромом ожирения — гиповентиляции. У больных с «чистым» тяжелым СОАС (средний ИАГ — 73 эпизода в час) P_{pa} составило 15 ± 5 мм рт. ст. и лишь

у 9 % пациентов оно превышало 20 мм рт. ст. У больных с синдромом ожирения — гиповентиляции (ИМТ > 30 кг / м², $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.) среднее P_{pa} составило 23 ± 10 мм рт. ст., а у 59 % пациентов — > 20 мм рт. ст. В исследовании, проведенном *E.Bady, A.Achkar, S.Pascal et al.* [14] показано, что ЛГ может быть связана непосредственно с обструктивными нарушениями дыхания во время сна, а наличие дневной гипоксемии (при хронической обструктивной болезни легких — ХОБЛ) не всегда является обязательным условием ее возникновения. В другом же исследовании [15] показано, что более высокие показатели размеров ПЖ и ЛАД были выявлены у пациентов с СОАС, проживающих на высокогорье по сравнению со здоровыми горцами.

В настоящей статье представлен клинический случай подбора терапии для одного из горцев с СОАС и ЛАГ, вероятно, смешанного генеза (высокогорная + осложненная СОАС), длительно проживающего в условиях высокогорья (3 300 м). Диагноз был подтвержден ПСГ-исследованием и трансторакальной эхокардиографией (ЭхоКГ).

Исследование проводилось в условиях высокогорья. В протокол исследования включены клинический осмотр с заполнением специальных респираторных вопросников (Эпфортская шкала оценки сонливости и специализированный опросник для первичного выявления СОАС), 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), спирометрия, ЭхоКГ, капнография, ПСГ-исследование. Дизайн исследования также содержал подбор эффективного метода лечения путем проведения пробной терапии, который включал СРАР-терапию, прием ацетазоламида, комбинированную терапию — СРАР-терапия + ацетазоламид.

ПСГ-исследование проводилось согласно рекомендациям [16, 17], основанным на наличии клинических симптомов. Исследование проведено в соответствии со стандартом Американской академии медицины сна (AASM) [18] при помощи диагностической системы SOMNOcheck 2 R&K (*Weinmann*, Германия) с беспроводной передачей данных на центральную компьютерную станцию и программным обеспечением *SomnoLab* того же производителя.

Критерии диагностики ЛАГ [19, 20]:

- Наличие минимум 2 из следующих симптомов:
 - одышка инспираторного характера различной степени выраженности — от минимальной, возникающей лишь при значительной нагрузке, до имеющей место даже в покое и при незначительных усилиях;
 - боли в груди: давящие, ноющие, колющие, сжимающие; без четкого начала, усиливающиеся при физических нагрузках, не купируемые приемом нитроглицерина;
 - головокружения и обмороки, провоцируемые физической нагрузкой;
 - слабость и повышенная утомляемость;
 - кашель;
 - кровохарканье.

2. Наличие минимум одного из следующих физических признаков:

- акроцианоз;
- акцент II тона над легочной артерией.

3. Инструментальное подтверждение:

- ЭхоКГ-признаки:
 - повышение среднего ЛАД (P_{pa}) ≥ 25 мм рт. ст.;
 - расширение полостей правого предсердия и ПЖ, утолщение передней стенки ПЖ.

Критерии исключения:

- ХОБЛ и другие легочные заболевания со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями;
- синдром ожирения — гиповентиляции;
- заболевания левых отделов сердца и другие причины, приводящие к ЛАГ.

Исследования на фоне терапии проводились с промежутками 6–7 дней.

По программе подбора лечения в первую ночь пациенту проведена пробная СРАР-терапия с использованием автоматического СРАР-аппарата *AutoSet* (*ResMed*, Австралия). На приборе установлено давление 8–16 мм вод. ст. Комфортный исходный уровень лечебного давления подобран индивидуально. Лечебное давление регулировалось самим аппаратом, зарегистрированное максимальное давление в период лечения — 12,6 мм вод. ст.

У большинства пациентов с СОАС в Кыргызстане отсутствуют либо материальная возможность приобрести СРАР-аппарат, либо желание проведения специфической терапии в связи с низкой приемлемостью и комплаентностью, несмотря на высокий риск развития гипоксемии и обострение болезни, особенно в условиях высокогорья. Ссылаясь на имеющиеся литературные данные (*Y.Nussbaumer Ochsner et al.*) об эффективности ацетазоломида для лечения СОАС при временном пребывании в горах в случае, если поддержание СРАР невозможно, 2-я ночь исследования (через 6 дней) проведена на фоне приема ацетазоломида в течение 3 суток в дозе 500 мг в сутки [21, 22].

Через 7 дней проводилась 3-я ночь исследования, посвященная комбинированной терапии — СРАР +

ацетазоломид 500 мг в сутки. Терапевтическое давление на приборе оставалось прежним — 8–16 мм вод. ст. **Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова при Минздраве Республики Кыргызстан.** От пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническое наблюдение

Пациент М. 62 лет, проживающий > 20 лет в одном из высокогорных регионов страны на высоте 3 300 м над уровнем моря, жаловался на повышение АД, преимущественно в утренние часы, храп, остановки дыхания во сне, пробуждения от нехватки воздуха и приступов одышки, учащенное ночное мочеиспускание (3–5 раз за ночь), неосвежающий сон, разбитость и головную боль по утрам, дневную сонливость, одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость, слабость; со слов окружающих, время от времени храп прерывается периодами молчания, после чего возникает громкий звук всхрапывания, сопровождающийся двигательной активностью.

Анамнез заболевания: храп отмечает около 12 лет, за это время масса увеличилась на 15 кг. Прочие указанные жалобы появились около 8 лет назад и постепенно нарастали. Родственники постоянно обращали внимание на остановки дыхания во сне. По поводу перечисленных жалоб, особенно повышения АД, сохраняющегося на фоне приема гипотензивных препаратов (эналаприл 5–10 мг в сутки, принимает нерегулярно), пациент неоднократно обращался к врачам. В последние 5 лет стал замечать нарастающую одышку при физической нагрузке, снизилась физическая активность.

Анамнез жизни: родился и вырос в Нарынской области (2 200 м над уровнем моря). Развивался соответственно полу и возрасту. С 40 лет проживает в условиях высокогорья, занимается животноводством. Наследственность по болезням органов дыхания не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Не курит.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, повышенного питания (масса тела — 91,5 кг при росте 158 см, ИМТ — 37 кг / м², окружность шеи — 48 см, окружность талии — 120 см). Особо отмечается багрово-красный цвет лица (акроцианоз), грудная клетка гиперстеническая, частота дыхательных движений (ЧДД) — 17 в минуту, сатурация крови кислородом (в покое) — 82 %. Перкуторно — над всей поверхностью легких легочный тон, дыхание везикулярное, хрипов нет. АД — 128 / 79 мм рт. ст., пульс — 82 в минуту, ритмичный. Границы относительной тупости сердца: верхняя — II межреберье по левой среднеключичной линии, правая — IV межреберье по правому краю грудины, левая — V межреберье на 1 см снаружи от среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2-го тона над легочной артерией. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Отеков нет.

Таблица 1
Основные показатели ЭхоКГ
Table 1
Principal echocardiographic parameters

Аорта, см	ЛП, см	КДР ЛЖ, см	КСР ЛЖ, см	ФВ, %	ЛАД _{ср.} , мм рт. ст.	ПЖ, см	ПС ПЖ, см
3,1	3,08	4,5	3,21	55	39	1,86	0,64

Примечание: ЛП — левое предсердие; КДР ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка; ФВ — фракция выброса.

Таблица 2
Показатели функции внешнего дыхания, %_{доп.}
Table 2
Lung function parameters, %_{pred.}

ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	МСВ	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
110	105	100	131	48	91	138

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МСВ — максимальная скорость выдоха; МОС — максимальные объемные скорости воздушного потока в момент выдоха 25, 50, 75 % ФЖЕЛ.

Таблица 3
Показатели 6-МШТ
Table 3
6-min walk test parameters

Показатель	До пробы	После пробы
ЧСС в минуту	77	113
АД, мм. рт. ст.	128 / 79	134 / 86
SpO ₂ , %	82	84
ЧДД в минуту	18	28
ФЖЕЛ, %	110	99
ОФВ ₁ , %	105	98
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	100	104
Шкала Борга, баллы	2,0	4,0
Пройденное расстояние, м	540 (3,8 круга)	–

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

Данные электрокардиографии: ритм синусовый, электрическая ось отклонена вправо, признаки перегрузки правого предсердия.

Трансторакальная ЭхоКГ: по данным ЭхоКГ выявлена ЛАГ (ЛАД_{ср.} – 39 мм рт. ст.), причем размер ПЖ оставался в пределах нормальных показателей при утолщенной передней стенке (ПС) ПЖ, что характерно для высокогорной ЛГ (табл. 1).

Компьютерная спирография: при исследовании функции внешнего дыхания обструктивных и рестриктивных нарушений не выявлено (табл. 2).

6-МШТ: пройденная дистанция – 540 м, прирост пульса – с 77 до 113, ЧДД – с 18 до 28 в минуту, прирост сатурации гемоглобином (SpO₂) – с 82 до 84 %. Одышка по шкале Борга достигла 4,0 балла. В табл. 3 представлены показатели данного пациента.

ПСГ-исследование: за время наблюдения (20:35:44 – 06:06:44), Time in bed (TIB) – 529,0 мин, total sleep time (TST) – 398,5 мин – зарегистрировано 270 эпизодов апноэ / гипопноэ, из которых 251 – обструктивного генеза и 19 – центрального (табл. 4). ИАГ – 40,5 событий в час. Нарушения дыхания обструктивного характера регистрировались в любом положении тела. Практически постоянно регистрировался прерывистый храп (доля храпа – 55,2 %). В фазу REM_{сна} ИАГ достиг 57,1 событий в час. Нарушения дыхания сопровождались эпизодами десатурации SpO₂ < 95–100 % (529,0 мин); SpO₂ < 90–97,2 % (514 мин); SpO₂ < 85–64,7 % (342,2 мин). Минимальное значение SpO₂ составило 76 %. Средний показатель насыщения крови кислородом в течение ночи – 83 %. Максимальная остановка дыхания составила 64 с. Основной показатель десатурационного индекса – 72,7 в час, а в фазу REM_{сна} – 89,5 в час. АД при пробуждении – 150 / 96 мм рт. ст., ЧСС – 96 в минуту.

Итак, на основании анамнеза, данных клинического и инструментального обследования поставлен клинический диагноз: СОАГС, тяжелое течение. Умеренная ночная гипоксемия. Дыхательная недостаточность II степени. ЛАГ II функционального класса, вероятно, смешанного генеза (высокогорная + СОАС).

Учитывая полученные результаты ПСГ-исследования и наличие сопутствующей ЛГ проведены несколько пробных методов терапии для подбора наиболее эффективной в условиях высокогорья с учетом социальной и экономической доступности.

Таким образом, по результатам исследований в течение 4 ночей были получены весьма интересные показатели (табл. 4).

На фоне CPAP-терапии ИАГ снизился до 9,3 событий в час по сравнению со значением этого показателя при ПСГ 40,5 событий в час. Общее число эпизодов обструктивного апноэ / гипопноэ уменьшилось до 58 за ночь. Показатели PtcCO₂ уменьшились до 40 мм рт. ст. Доля храпа снизилась до 8,6 %. Но при всем этом насыщение крови кислородом сохранялось прежней – в пределах 83 %. Клинически пациент отмечал чувство удовлетворенного сна и бодрости, отсутствие утренней головной боли и сонливости

Таблица 4
Основные показатели исследования
Table 4
Principal parameters of the patient

Показатель	ПСГ	CPAP 8–16 мм рт. ст.	Ацетазоломид 5 мг	CPAP + ацетазоломид
SpO ₂ total, %	83	83	83	87
SpO ₂ wake, %	86		82	87
SpO ₂ NREM, %	82	83	83	
SpO ₂ REM, %	76			
PtcCO ₂ TST, мм рт. ст.	44	40	36	35
PtcCO ₂ wake, мм рт. ст.	42		35	35
PtcCO ₂ NREM, мм рт. ст.	45	40	36	
SpO ₂ < 95 %TIB	100,0	99,9	95,5	99,9
SpO ₂ < 90 %TIB	97,2	98,9	94,3	91,6
SpO ₂ < 85 %TIB	64,7	85,3	72,9	4,1
ODI total 1/h	72,7	35,5	37,4	12,7
ODI NREM 1/h	71,3	35,5	31,4	
AHI total 1/h	40,5	9,3	21,0	2,8
AHI NREM 1/h	39,1	9,3	21,0	2,8
AHI OA TIB total	251	58	230	17
AHI CA TIB total	19	24	5	7
CA total 1/h	2,9	2,7	0	
OA total 1/h	37,6	6,6	21,0	
OA NREM 1/h	36,0	6,6	21,0	

Примечание: SpO₂ total – общая сатурация; PtcCO₂ – напряжение углекислого газа; ODI total 1/h – обструктивный десатурационный индекс, в час; AHI total 1/h – общий ИАГ, в час; CA total 1/h – общее центральное апноэ, в час; OA total 1/h – общее ОАС, в час.

Notes. SpO₂ total, oxygen saturation; PtcCO₂, carbon dioxide tension; ODI total 1/h, desaturation index, events per 1 h; AHI total 1/h, the total apnoea – hypopnea index, events per 1 h; CA total 1/h, central apnoea; events per 1 h; OA total 1/h, obstructive apnoea; events per 1 h.

днем. В течение ночи больной не просыпался и не ходил в туалет. АД при пробуждении — 118 / 70 мм рт. ст. ЧСС — 80 в минуту. Но днем сохранялась одышка при физической нагрузке и повышенная утомляемость.

При приеме ацетазоломида значительно снизился уровень углекислого газа — 35 мм рт. ст., ИАГ уменьшился в 2 раза — до 21 события в час, общее количество ОАС за ночь составило 230, доля храпа — 29,8 %, десатурационный индекс составил 37,4 в час, но показатели сатурации также оставались прежними — 83 %. Клинически у больного сохранялись утренняя головная боль и чувство неосвежающего сна, одышка при физической нагрузке, менее выраженная сонливость в течение дня. За ночь 2 раза ходил в туалет. АД (при пробуждении) — 140 / 90 мм рт. ст., ЧСС — 88 в минуту.

При комбинированной терапии CPAP + ацетазоломид отмечены лучшие показатели в сравнении с предыдущими результатами. Как видно в табл. 4, ИАГ уменьшился до допустимых цифр — 2,8 событий в час, общее количество ОАС — 17 за ночь, доля храпа — 3,9 %, десатурационный индекс — 12,7, PaCO_2 в пределах нормальных показателей, а сатурация достигла до 87 %, который является наиболее высоким показателем, чем на CPAP и ацетазоломиде в отдельности. АД (утром) — 126 / 78 мм рт. ст. ЧСС — 76 в минуту.

Отмечены значительно лучшие клинические ощущения: чувство свежести и бодрости, отсутствие головной боли и сонливости в течение дня, одышка при физических нагрузках сохранялась, но была менее выраженной, больной стал высыпаться по ночам, стал более активным. Пациенту рекомендовано симптоматическое лечение — длительная и постоянная CPAP-терапия (не менее 5 ночей в неделю, 5 ч за ночь), ацетазоломид 500 мг в сутки, силденафил 100 мг в сутки.

Заключение

СОАГС является широко распространенным заболеванием и остается актуальной проблемой, особенно для горцев, постоянно проживающих в условиях высокогорья. Вопрос о влиянии высокогорья на течение и тяжесть СОАГС остается открытым.

По результатам данного наблюдения назначение комбинированной терапии CPAP + ацетазоломид для пациента с СОАС в сочетании с ЛАГ (высокогорная легочная гипертензия + СОАС) явилось наиболее эффективным методом лечения, что подтверждается также данными зарубежной литературы [4, 6]. При назначении указанной комбинации улучшились показатели насыщения крови кислородом и качество сна, устранено нарушение дыхания, нормализовался уровень PtcCO_2 , показатели АД, ЧСС. Альтернативным методом лечения при отсутствии CPAP-аппарата при низкой приверженности специфической терапии или в случае проблем с электроэнергией, что зачастую бывает в высокогорных регионах, может стать прием ацетазоломида, который является менее эффективным, но доступным для жителей высокогорья.

По результатам лечения 1 пациента трудно рассуждать о полученных данных. Эта проблема остается актуальной и требует дальнейшего наблюдения и изучения, так же, как и влияние данной терапии на легочную гемодинамику.

Конфликт интересов отсутствует.

Работа проводилась без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Normand H., Vargas E., Bordachar J. et al. Sleep apneas in high altitude residents (3,800 m). *Int. J. Sports. Med.* 1992; (13, Suppl. 1): 40–42.
2. Yang S.Y., Luo X.H., Feng E.Z. et al. Analysis of prognostic risk factors in the patients with acute exacerbation of chronic cor pulmonale and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in high altitude area. *Zhongguo Wei Zhong Bing JiJiu Yi Xue.* 2010; 22 (5): 271–274.
3. Kondo T., Ishii H., Tazaki G., Toda M. Exacerbation of obstructive sleep apnea syndrome at altitude 3,850 m. *Nichon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2008; 46 (12): 1034–1038.
4. Nussbaumer-Ochsner Y., Latshang T.D., Ulrich S. et al. Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Chest.* 2012; 141 (1): 131–138.
5. Latshang T.D., Bloch K.E. How to treat patients with obstructive sleep apnea syndrome during an altitude sojourn. *High Alt. Med. Biol.* 2011; 12 (4): 303–307.
6. Hultgren H.N. High Altitude Medicine. Stanford: Hultgren Publications; 1997: 12.
7. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. Фрунзе: «Кыргызстан»; 1984.
8. Миррахимов М.М., Сооронбаев Т.М. Болезни легких и высокогорье. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. Т. 2: 382–399.
9. Kessler R., Chaouat A., Weitzenblum E. et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (4): 787–794.
10. Bady E., Achkar A., Pascal S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome. *Thorax.* 2000; 55 (11): 934–939.
11. Weaver T.E., Calik M.W., Farabi S.S. et al. Innovative treatments for adults with obstructive sleep apnea. *Nat. Sci. Sleep.* 2014; 6: 137–147.
12. Fischer R., Lang S.M., Leitzl M. et al. Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (1): 47–52.
13. Latshang T.D., Nussbaumer-Ochsner Y., Henn R.M. et al. Effect of acetazolamide and autoCPAP therapy on breathing disturbances among patients with obstructive sleep apnea syndrome who travel to altitude: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 308 (22): 2390–2398.
14. Ng A., Gotsopoulos H., Darendeliler A.M., Cistulli P.A. Oral appliance therapy for obstructive sleep apnea. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4 (6): 409–422.
15. Güvenç T.S., Hüseyinoğlu N., Özben S. et al. Right ventricular geometry and mechanics in patients with obstructive sleep apnea living at high altitude. *Sleep Breath.* 2015; 19: 3539–3540.
16. Kushida C.A., Littner M.R. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005; 28 (4): 499–518.
17. Ward M.P., Milledge J.S., West J. High Altitude Medicine and Physiology. New York: Oxford University Press Inc.; 2000.
18. Patz D., Spoon M., Corbin R. et al. The effect of altitude descent on obstructive sleep apnea. *Chest.* 2006; 130 (6): 1744–1750.
19. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2493–2537.

20. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1219–1263.

Поступила 23.07.15

УДК 616.24-008.311.1-06:616.24-008.44

References

1. Normand H., Vargas E., Bordachar J. et al. Sleep apneas in high altitude residents (3,800 m). *Int. J. Sports. Med.* 1992; (13, Suppl. 1): 40–42.
2. Yang S.Y., Luo X.H., Feng E.Z. et al. Analysis of prognostic risk factors in the patients with acute exacerbation of chronic cor pulmonale and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in high altitude area. *Zhongguo Wei Zhong Bing JiJiu Yi Xue.* 2010; 22 (5): 271–274.
3. Kondo T., Ishii H., Tazaki G., Toda M. Exacerbation of obstructive sleep apnea syndrome at altitude 3,850 m. *Nichon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2008; 46 (12): 1034–1038.
4. Nussbaumer-Ochsner Y., Latshang T.D., Ulrich S. et al. Patients with obstructive sleep apnea syndrome benefit from acetazolamide during an altitude sojourn: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Chest.* 2012; 141 (1): 131–138.
5. Latshang T.D., Bloch K.E. How to treat patients with obstructive sleep apnea syndrome during an altitude sojourn. *High Alt. Med. Biol.* 2011; 12 (4): 303–307.
6. Hultgren H.N. High Altitude Medicine. Stanford: Hultgren Publications; 1997: 12.
7. Mirrakhimov M.M., Meymanaliev T.S. High-altitude cardiology. Frunze: «Kyrgyzstan»; 1984 (in Russian).
8. Mirrakhimov M.M., Sooronbaev T.M. Pulmonary disease and high-altitude. In: Chuchalin A.G., ed. Respiratory Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. V. 2: 382–399 (in Russian).
9. Kessler R., Chaouat A., Weitzenblum E. et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (4): 787–794.
10. Bady E., Achkar A., Pascal S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome. *Thorax.* 2000; 55 (11): 934–939.
11. Weaver T.E., Calik M.W., Farabi S.S. et al. Innovative treatments for adults with obstructive sleep apnea. *Nat. Sci. Sleep.* 2014; 6: 137–147.
12. Fischer R., Lang S.M., Leitzl M. et al. Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (1): 47–52.
13. Latshang T.D., Nussbaumer-Ochsner Y., Henn R.M. et al. Effect of acetazolamide and autoCPAP therapy on breathing disturbances among patients with obstructive sleep apnea syndrome who travel to altitude: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 308 (22): 2390–2398.
14. Ng A., Gotsopoulos H., Darendeliler A.M., Cistulli P.A. Oral appliance therapy for obstructive sleep apnea. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4 (6): 409–422.
15. Güvenç T.S., Hüseyinoğlu N., Özben S. et al. Right ventricular geometry and mechanics in patients with obstructive sleep apnea living at high altitude. *Sleep Breath.* 2015; 19: 3539–3540.
16. Kushida C.A., Littner M.R. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005; 28 (4): 499–518.
17. Ward M.P., Milledge J.S., West J. High Altitude Medicine and Physiology. New York: Oxford University Press Inc.; 2000.
18. Patz D., Spoon M., Corbin R. et al. The effect of altitude descent on obstructive sleep apnea. *Chest.* 2006; 130 (6): 1744–1750.
19. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2493–2537.
20. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1219–1263.

Received July 23, 2015

UDC 616.24-008.311.1-06:616.24-008.44

Информация об авторе

Мырзаахматова Айзат Кубатбековна – научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика М.Миррахимова при Минздраве Республики Кыргызстан; тел.: (996 312 55) 573-89-76; e-mail: mak7171@mail.ru

Author information

Myrzaakhmatova Ayzat Kubatbekovna, Researcher at pulmonology and Allergology Department, Academician M.Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy; tel.: (+996) 312-622-763, e-mail: mak7171@mail.ru