



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

Редакционная колонка

Дорогие коллеги!

Вы держите в руках очередной, насыщенный интересной и полезной информацией номер журнала «Пульмонология».

В передовой статье *С.А.Рачиной и соавт.* «Оценка тяжести внебольничной пневмонии в реальной клинической практике в многопрофильных стационарах Российской Федерации» представлены основные, уточненные при анкетировании критерии, используемые врачами стационаров для оценки тяжести пневмонии. Показана также необходимость внедрения в клиническую практику основных прогностических шкал (PORT, CURB / CRB-65, SMART-COP / SMRT-CO, CAP-PIRO и т. п.) для повышения объективизации оценки степени тяжести и / или прогноза внебольничной пневмонии.

Большой интерес представляет согласительный документ «Интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями: совместный консенсус Европейского респираторного и Американского торакального обществ». У пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией нередко выявляются признаки аутоиммунной патологии, не соответствующие критериям конкретного заболевания соединительной ткани. В настоящее время единое мнение о наименовании и классификации подобных случаев отсутствует. Предлагается ввести термин «интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями» (ИПАП), приводятся диагностические критерии этого заболевания. Термин «ИПАП» должен применяться у больных интерстициальными пневмониями с симптомами, позволяющими заподозрить аутоиммунную патологию. Введение нового термина позволит проводить исследования у более однородных когорт больных.

Характерные изменения микрофлоры толстого кишечника при муковисцидозе описаны в статье *О.В.Кондратенко и соавт.* «Редкие осложнения терапии муковисцидоза: *Clostridium difficile*-ассоциированный колит». Показаны пути выявления группы риска по развитию псевдомембранозного колита, в т. ч. с использованием теста на продукцию токсинов А и В *C. difficile*; приводится описание клинического случая развития тяжелого *C. difficile*-ассоциированного колита.

В обзоре *С.Н.Авдеева и З.Р.Айсанова* «Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания» обсуждается наиболее перспективный в настоящее время подход в терапии данного заболевания — использование комбинированной бронходилатационной терапии с применением фиксированной комбинации длительно действующих антихолинергического препарата и β_2 -агониста (тиотропий / олодатерол). Такой подход благодаря уменьшению бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции на ранних стадиях болезни позволяет добиться значимых результатов в отношении клинического улучшения, прерывания порочного круга в развитии и прогрессировании диспноэ, ограничения активности, усугубления детренированности, снижения качества жизни.

В данном номере представлены также другие актуальные оригинальные работы, касающиеся особенностей течения, терапии и профилактики болезней органов дыхания.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



**Рождество Христово
из праздничного чина.
Андрей Рублев, 1405 г.
Музей Московского Кремля.
Благовещенский собор**

**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

Рачина С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Бобылев А.А., Батищева Г.А., Гордеева С.А.,
Кулаков Ю.В., Лебедева М.С., Портнягина У.С., Захаренков И.А.
Оценка тяжести внебольничной пневмонии в реальной клинической
практике в многопрофильных стационарах Российской Федерации 521

Клинические рекомендации

Интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями:
совместный консенсус Европейского респираторного
и Американского торакального обществ 529

Оригинальные исследования

Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Черняк А.В.,
Горина Ю.В., Усачева М.В., Ревель-Муроз Н.П., Романенко Н.И.,
Рыбалкина М.Г., Сафонова Т.И., Сацук Н.А., Сергиенко Д.Ф., Сероклинов В.Н.,
Симанова Т.В., Симонова О.И., Скачкова М.А., Смирнова В.В., Смирнова И.И.,
Стародубцева О.И., Сташкевич Т.В., Степаненко Т.А., Баранова И.А.,
Томилова А.Ю., Филимонова Т.А., Филиппова Т.А., Чикунев В.В., Шабалова Л.А.,
Голубцова О.И., Шадрина В.В., Зоненко О.Г., Шевлякова А.А., Шерман В.Д.,
Карчевская Н.А., Науменко Ж.К., Бутюгина И.Н., Грачева О.Ю.,
Кеворкова М.С., Яковлева В.Б., Каширская Н.Ю.
Медикаментозное лечение муковисцидоза в России: анализ данных
национального Регистра (2014) 539

Кондратенко О.В., Лямин А.В., Васильева Е.А., Железнова Е.А.
Редкие осложнения терапии муковисцидоза:
Clostridium difficile-ассоциированный колит 556

Миндлина А.Я., Полибин Р.В.
О необходимости совершенствования тактики
иммунопрофилактики коклюша 560

Загидуллин Н.Ш., Сафина Ю.Ф., Зулкарнеев Р.Х., Азнабаева Ю.Г., Загидуллин Ш.З.
Влияние индакатерола на состояние сердечно-сосудистой системы
у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 570

Болотова Е.В., Дудникова А.В.
Хроническая болезнь почек у больных хронической обструктивной
болезнью легких: роль частоты обострений 578

Обзоры

Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И.,
Красовский С.А., Амелина Е.Л.
Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза .. 584

Авдеев С.Н.
Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких 591

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р.
Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической
обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания 604

Ватулин Н.Т., Смирнова А.С., Борт Д.В., Тарадин Г.Г.
Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого
континуума при хронической обструктивной болезни легких 610

Заметки из практики

Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю.,
Гордеева Н.В., Чубарова С.В., Мамаева М.Г.
Особенности антимикробной терапии у больных хронической
обструктивной болезнью легких 618

Ретроспектива

Загидуллин Ш.З., Зулкарнеев Р.Х., Киньябулатов А.У., Загидуллин Н.Ш.,
Власова Н.А., Фархутдинов У.Р., Азнабаева Ю.Г.
Опыт лечения пневмонии в медицинских учреждениях Башкортостана
в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. 623

Конгресс

Барабанова Е.Н.
Персонализированный подход, доказательства, практика (по материалам
XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания) 630

Организация здравоохранения

Итоги совещания Профильной комиссии Министерства здравоохранения
Российской Федерации по специальности «Терапия» 635

Contents

Editorial

- Rachina S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Bobylev A.A., Batishcheva G.A., S.A. Gordeeva, Kulakov Yu.V., Lebedeva M.S., Portnyagina U.S., Zakharenkov I.A.*
Severity assessment of community-acquired pneumonia in real clinical practice in a multi-profile hospital in Russia 521

Clinical guidelines

- Interstitial pneumonia with autoimmune manifestations. Joint Consensus of the ERS/ATS 529

Original studies

- Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kondrat'eva E.I., Voronkova A.Yu., Chernyak A.V., Gorinova Yu.V., Usacheva M.V., Revel'-Muroz N.P., Romanenko N.I., Rybalkina M.G., Safonova T.I., Satsuk N.A., Sergienko D.F., Seroklinov V.N., Simanova T.V., Simonova O.I., Skachkova M.A., Smirnova V.V., Smirnova I.I., Starodubtseva O.I., Stashkevich T.V., Stepanenko T.A., Baranova I.A., Tomilova A.Yu., Filimonova T.A., Filippova T.A., Chikunov V.V., Shabalova L.A., Golubtsova O.I., Shadrina V.V., Zonenko O.G., Shevlyakova A.A., Sherman V.D., Karchevskaya N.A., Naumenko Zh.K., Butyugina I.N., Gracheva O.Yu., Kevorkova M.S., Yakovleva V.B., Kashirskaya N.Yu.*
Drug treatment of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014 539
- Kondratenko O.V., Lyamin A.V., Vasil'eva E.A., Zheleznova E.A.*
Rare complications of therapy of cystic fibrosis:
Clostridium difficile-associated colitis 556
- Mindlina A.Ya., Polibin R.V.*
About the need to improve immunization against the whooping cough 560
- Zagidullin N.Sh., Safina Y.F., Zulkarneev R.H., Aznabaeva Y.G., Zagidullin Sh.Z.*
Cardiovascular effects of indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease 570
- Bolotova E.V., Dudnikova A.V.*
Chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of exacerbations 578

Review

- Kashirskaya N.Yu., Sherman V.D., Kapranov N.I., Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Amelina E.L.*
A role of hypertonic saline solution in treatment of cystic fibrosis 584
- Avdeev S.N.*
Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease 591
- Avdeev S.N., Aisanov Z.R.*
Maximal bronchodilation with starting therapy of chronic obstructive pulmonary disease: an influence on the course of the disease 604
- Vatutin N.T., Smirnova A.S., Bort D.V., Taradin G.G.*
Pathogenic particularities of cardiovascular continuum in chronic obstructive pulmonary disease 610

Practical notes

- Demko I.V., Sobko E.A., Solov'eva I.A., Ishchenko O.P., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Chubarova S.V., Mamaeva M.G.*
Special consideration of antibacterial therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease 618

Retrospective review

- Zagidullin Sh.Z., Zulkarneev R.Kh., Kin'yabulatov A.U., Zagidullin N.Sh., Vlasova N.A., Farkhutdinov U.R., Aznabaeva Yu.G.*
An experience of treatment of pneumonia in Bashkortostan during the Great Patriotic War, 1941 – 1945 623

Congress

- Barabanova E.N.*
Individualized approach, evidence, practice (based on proceedings of the 26th National Congress on Respiratory Diseases) 630

Healthcare management

- The Specialized Therapy Committee of Healthcare Ministry of Russian Federation meeting results 635



The Nativity. A liturgical festal icon. Andrei Rublev, 1405.
The museums of Moscow Kremlin.
The Annunciation Cathedral

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.Avdeev
Editor – L.V.Chuchvera
Translation – S.Yu.Chikina
Computer-aided makeup – L.N.Soldatova
Art Editor – P.P.Efremov



Читайте в следующем номере:

Диагностика и лечение хронического легочного аспергиллеза
*Клинические рекомендации Европейского респираторного общества
и Европейского общества клинической микробиологии
и инфекционных заболеваний*

Легочная гипертензия при саркоидозе
Авдеев С.Н.

Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер: возможные
взаимоотношения
Абросимов В.Н.

Подписано в печать 12.12.2016. Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО «Универсалсервис»

© Пульмонология, 2016

Оценка тяжести внебольничной пневмонии в реальной клинической практике в многопрофильных стационарах Российской Федерации

С.А.Рачина¹, Н.Н.Дехнич², Р.С.Козлов³, А.А.Бобылев⁴, Г.А.Батищева⁵, С.А.Гордеева⁶, Ю.В.Кулаков⁷, М.С.Лебедева⁸, У.С.Портнягина⁹, И.А.Захаренков³

- 1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
- 2 – ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28;
- 3 – НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России: 214019, Смоленск, ул. Кирова, 46а;
- 4 – Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии: 214019, Смоленск, ул. Кирова, 46а;
- 5 – ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Минздрава России: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10;
- 6 – ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница имени П.А.Баяндина»: 183047, Мурманск, ул. Павлова, 6;
- 7 – ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздрава России: 690002, Владивосток, Проспект Острякова, 2;
- 8 – НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»»: 630003, Новосибирск, Владимирский спуск, 2а;
- 9 – ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова»: 677000, Якутск, ул. П.Алексеева, 83а

Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) является распространенным заболеванием у взрослых. При определении места лечения больного и объема терапии большое значение имеет точная оценка степени тяжести ВП. *Цель.* Исследование критериев, используемых врачами в клинической практике для определения тяжести ВП. *Материалы и методы.* При анкетировании врачей ($n = 165$) многопрофильных стационаров в 6 городах России установлено, что важным маркером тяжелой ВП считаются данные рентгенографии органов грудной клетки (80 % респондентов). В качестве критериев тяжести ВП 78,8; 66,1; 55,8 и 23,6 % опрошенных отмечены клинические особенности, наличие сопутствующих заболеваний, лабораторные изменения и данные анамнеза соответственно. Среди клинических критериев тяжести наиболее часто упоминались одышка / тахипноэ (78,8 %) и нарушение сознания (78,8 %), среди рентгенологических – наличие очагов деструкции (80,6 %), лабораторных – гиперлейкоцитоз или лейкопения (89,7 %). Прогностические шкалы у пациентов с ВП в рутинной клинической практике используют 10,3 % респондентов, при этом только в единичных случаях указывались рекомендованные национальными клиническими руководствами шкалы PORT и CURB / CRB-65. *Результаты.* По результатам опроса установлено, что в целом врачи информированы о ключевых критериях оценки тяжести ВП и факторах риска неблагоприятного прогноза. *Заключение.* Для более эффективного внедрения в клиническую практику валидизированных шкал, позволяющих объективизировать оценку степени тяжести и / или прогноза ВП у взрослых, следует предпринять дополнительные усилия.

Ключевые слова: тяжелая внебольничная пневмония, критерии тяжелой внебольничной пневмонии, шкалы оценки степени тяжести и прогноза.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-521-528

Severity assessment of community-acquired pneumonia in real clinical practice in a multi-profile hospital in Russia

S.A.Rachina¹, N.N.Dekhnich², R.S.Kozlov³, A.A.Bobylev⁴, G.A.Batishcheva⁵, S.A.Gordeeva⁶, Yu.V.Kulakov⁷, M.S.Lebedeva⁸, U.S.Portnyagina⁹, I.A.Zakharenkov³

- 1 – The Peoples' Friendship University of Russia: 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia;
- 2 – Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia;
- 3 – Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University: 46a, Kirova str., Smolensk, 214019, Russia;
- 4 – Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy: 46a, Kirova str., Smolensk, 214019, Russia;
- 5 – N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia;
- 6 – P.A.Bayandin Murmansk State Regional Clinical Hospital: 6, Pavlova str., Murmansk, 183047, Russia;
- 7 – Vladivostok State Medical University: 2, Ostryakova av., Vladivostok, 690002, Russia;
- 8 – Novosibirsk Railway Clinical Hospital: 2a, Vladimirovskiy downhill, Novosibirsk, 630003, Russia;
- 9 – M.K.Ammosov Federal North-Eastern University: 83a, P.Alexeeva str., Yakutsk, 677000, Russia

Summary

We aimed to assess the criteria used by physicians in routine clinical practice to assess severity of community-acquired pneumonia (CAP) in adults. *Methods.* A survey of 165 physicians from multi-profile hospitals was performed at six Russian cities. *Results.* Chest X-ray data were considered by 80% of respondents as an important marker to identify severe / non-severe CAP. Clinical features, comorbidity, laboratory abnormalities, and history data were noted by 78.8%; 66.1%; 55.8% and 23.6% of physicians, respectively. Severe dyspnea or tachypnea and confusion were the most often mentioned clinical criteria of severe CAP (78.8% of respondents for each, respectively). Lung tissue destruction was chosen as radiologic criterion of severe CAP in 80.6% of cases. Hyperleukocytosis and leukopenia were pointed as the most frequent laboratory abnormality related to severe CAP (89.7%). Only 10.3% of respondents used CAP prognostic scales. CAP prognostic scales recommended by national guidelines for adult patients (e.g. PORT и CURB/CRB-65) were not usually used. *Conclusion.* Generally, physicians are aware of CAP prognostic criteria and key risk factors of poor prognosis. Additional efforts are needed for more efficient implementation of CAP prognostic scales recommended by national guidelines. **Key words:** severe community-acquired pneumonia, CAP prognostic scales, real clinical practice, survey.

Внебольничная пневмония (ВП) является распространенным заболеванием у взрослых. По данным Роспотребнадзора, заболеваемость ВП в России в 2014 г. составила 337,77 случая на 100 тыс. взрослого населения. Несмотря на незначительное снижение данного показателя за последние годы, в структуре смертности от инфекционных болезней ВП занимает одно из ведущих мест [1, 2]. По отчетам Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. в связи с развитием инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) умерли 3,1 млн человек. При этом ИНДП заняли 3-е место среди основных причин смерти, уступая лишь ишемической болезни сердца, инсульту и другим цереброваскулярным заболеваниям [3].

Среди ИНДП наибольшую проблему представляет тяжелая ВП. По примерным подсчетам, на каждые 100 случаев ВП приходится около 20 больных, нуждающихся в стационарном лечении, из них около 10 % — в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4]. При тяжелом течении заболевания летальность может достигать 40–50 %, даже несмотря на небольшой удельный вес в общей структуре ВП [4].

Объективная оценка тяжести и прогноза при ВП — ключевая задача, стоящая перед врачом, т. к. от нее зависит определение тактики ведения пациента и решение вопроса о выборе места лечения (амбулаторно, терапевтическое / пульмонологическое отделение, ОРИТ). Существенно снизить риск неудачи терапии при тяжелой ВП и оптимизировать расходы на оказание медицинской помощи данной категории пациентов позволяет применение как существующих клинических рекомендаций, так и прогностических шкал [5–7].

Известен ряд клинико-лабораторных шкал, основанных на оценке прогноза заболевания и дающих рекомендации по выбору места лечения пациента с ВП. Наибольшее распространение получили шкалы PORT, CURB / CRB-65, SMART-COP / SMRT-CO, CAP-PIRO, критерии тяжести по *Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society* (IDSA / ATS).

Согласно шкале PORT [8], основными критериями тяжести пневмонии являются возраст, сопутствующая патология, изменения жизненно важных параметров, а также значимые изменения лабораторных показателей и данные рентгенологического исследования органов грудной клетки. Используя данный алгоритм, можно стратифицировать больных на 5 классов риска (большее количество баллов соответствует повышению вероятности плохого прогноза заболевания). Больные, относящиеся к V классу по шкале PORT, как правило, имеют тяжелую пневмонию и нуждаются в терапии в условиях ОРИТ [8].

Индекс CURB-65 состоит из 5 показателей (нарушение сознания, частота дыхательных движений (ЧДД), систолическое и диастолическое артериальное давление, возраст, азот мочевины крови), имеющих высокий прогностический потенциал при ВП у госпитализированных больных [9], при этом зависимость показателей риска летального исхода от

Таблица 1
Критерии тяжелой ВП (IDSA / ATS) [10]
Table 1
Criteria of severe CAP (IDSA / ATS) [10]

Большие критерии:
• выраженная дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ
• септический шок (необходимость введения вазопрессоров)
Малые критерии*:
• ЧДД ≥ 30 / мин
• $PaO_2 / FiO_2 \leq 250$
• мультилобарная инфильтрация
• нарушение сознания
• уремия (остаточный азот мочевины** ≥ 20 мг / дл)
• лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9$ / л)
• тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^9$ / л)
• гипотермия ($< 36^\circ C$)
• гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; * – могут учитываться дополнительные критерии – гипогликемия (у пациентов без сахарного диабета), гипонатриемия, необъяснимые другими причинами, среди которых – метаболический ацидоз / повышение уровня лактата, цирроз, аспления, передозировка / резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов; ** – остаточный азот мочевины (мочевина), ммоль / л / 2,14.

Notes. *, additional criteria could be used, such as hypoglycemia (in patients not suffering from diabetes), hyponatremia that could not be explained by other causes including metabolic acidosis/hyperlactatemia, cirrhosis, asplenia, overdose or abrupt cessation of alcohol drinking in alcohol-dependent patients; **, blood urea, mmol/L/2.14.

набранного количества баллов такова: 0–1 балл — минимальный риск (летальность около 1,5 %); для больных, набравших 2 или 3–5 баллов, риск летального исхода составляет уже 9 и 22 % соответственно; пациенты, набравшие 4–5 баллов, должны лечиться в ОРИТ [9]. Упрощенный индекс CRB-65 (без показателя мочевины в качестве критерия оценки) также обладает высокой прогностической ценностью у взрослых с ВП [9].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике тяжелой ВП у взрослых (2014), для выявления пациентов с тяжелым течением заболевания целесообразно использовать критерии IDSA / ATS. Данный подход оценки риска неблагоприятного прогноза при ВП предполагает использование 2 «больших» и 9 «малых» критериев (табл. 1). При наличии 1 «большого» критерия либо 3 «малых» пневмонию следует рассматривать как тяжелую и пациента в обязательном порядке госпитализировать в ОРИТ [10].

Несмотря на наличие национальных клинических рекомендаций, в настоящее время в России недостаточно изучена практика оценки тяжести ВП и использования шкал оценки неблагоприятного прогноза заболевания. Цель настоящего исследования — изучить критерии, используемые врачами в реальной клинической практике для определения тяжести и прогноза течения ВП у взрослых пациентов в многопрофильных стационарах различных городов России.

Материалы и методы

В 2014 г. в рамках многоцентрового клинико-микробиологического исследования «Структура возбудителей

Таблица 2
*Характеристика респондентов, принимавших участие в опросе
 в рамках исследования SEPIA (2014)*
 Table 2
*Characterization of respondents participating in a survey within
 a framework of SEPIA study, 2014*

Центр	Город	Число респондентов	Возраст, годы	Распределение по стажу работы, годы				Распределение по специальности, %		
				< 5	5–10	10–15	> 15	терапевт	пульмонолог	реаниматолог
1	Якутск	35	38,77 ± 11,82	23	23	25	29	63	3	34
2	Смоленск	71	41,40 ± 13,05	24	16	18	42	55	12	33
3	Мурманск	13	35,00 ± 9,84	45	8	31	16	23	15	62
4	Новосибирск	20	41,35 ± 10,35	10	20	20	50	40	5	55
5	Воронеж	12	40,16 ± 9,14	17	8	50	25	34	8	58
6	Владивосток	14	50,64 ± 6,95	0	7	0	93	50	14	36

телей и практика ведения пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией в многопрофильных стационарах России»* (SEPIA) проведен опрос врачей многопрофильных стационаров 6 городов России (Якутск, Смоленск, Мурманск, Новосибирск, Воронеж, Владивосток).

При сборе данных в каждом центре предусматривалось добровольное анонимное анкетирование дежурных врачей и врачей санпропускников терапевтических стационаров, терапевтов, пульмонологов и реаниматологов, принимающих непосредственное участие в постановке диагноза и определении тактики ведения пациентов с ВП.

В исследовании использовался специально разработанный опросник для самостоятельного заполнения, включавший 9 вопросов, направленных на выяснение представлений врачей о критериях тяжести ВП. Был изучен личный опыт врачей по применению шкал оценки неблагоприятного прогноза ВП в клинической практике. Анкетирование во всех центрах проводилось по общему сценарию с каждым респондентом индивидуально в строгом соответствии с инструкцией, прилагаемой к опроснику.

Регистрация и статистическая обработка данных выполнялась отделом информационных технологий Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России в программах *MS Office Excel 2007* и *MS Office Access 2007* для *Windows 7*.

Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменных (качественный, количественный). Количественные признаки описывались в виде минимального, максимального, среднего значений, стандартного отклонения; качественные признаки представлялись в виде абсолютных чисел и долей (%).

Для удобства статистической обработки и представления результатов городам присваивались номера в произвольном порядке от 1 до 6 (Центры 1–6).

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие врачи ($n = 165$; 64,9 % — женщины) в возрасте от 23 до 68 лет (средний возраст — $41,1 \pm 10,3$ года) следующих специальностей: терапевты — 83 (50 %), реаниматологи — 66 (40 %), пульмонологи — 16 (10 %) респондентов. Среди опрошенных в Якутске, Смоленске и Владивостоке преобладали терапевты, в Мурманске, Воронеже и Новосибирске — реаниматологи. Средний стаж работы респондентов по специальности составил $15,31 \pm 11,46$ года. В Мурманске чаще, чем в других центрах, в опросе участвовали молодые врачи со стажем работы < 5 лет, а во Владивостоке, напротив, среди респондентов преобладали опытные специалисты со стажем работы > 15 лет (табл. 2).

По результатам анкетирования для постановки диагноза «Внебольничная пневмония, тяжелое течение» клинические симптомы учитывались 78,8 % респондентов. Для определения тяжести ВП клинические критерии наиболее часто используются врачами Новосибирска (85 %), реже (69,2 %) — респондентами из Мурманска (рис. 1).

На данные рентгенографии органов грудной клетки как важный маркер тяжелой ВП указали 80 % респондентов. Следует отметить, что рентгенологические изменения для определения тяжести ВП чаще всего использовались опрошенными из Владивостока и реже всего — из Воронежа.

Наличие сопутствующих заболеваний и данные анамнеза в определении тяжести ВП учитывались 66,1 и 23,6 % опрошенных соответственно. На подобные критерии чаще опирались врачи Якутска и Мурманска (см. рис. 1). Лабораторные изменения как фактор, определяющий тяжесть течения ВП, отметили 55,8 % респондентов. В большей степени лабораторные маркеры считали значимыми врачи Воронежа (75 %).

Варианты ответов в отношении критериев, используемых для оценки тяжести ВП у взрослых вра-

* Исследование проводится при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».

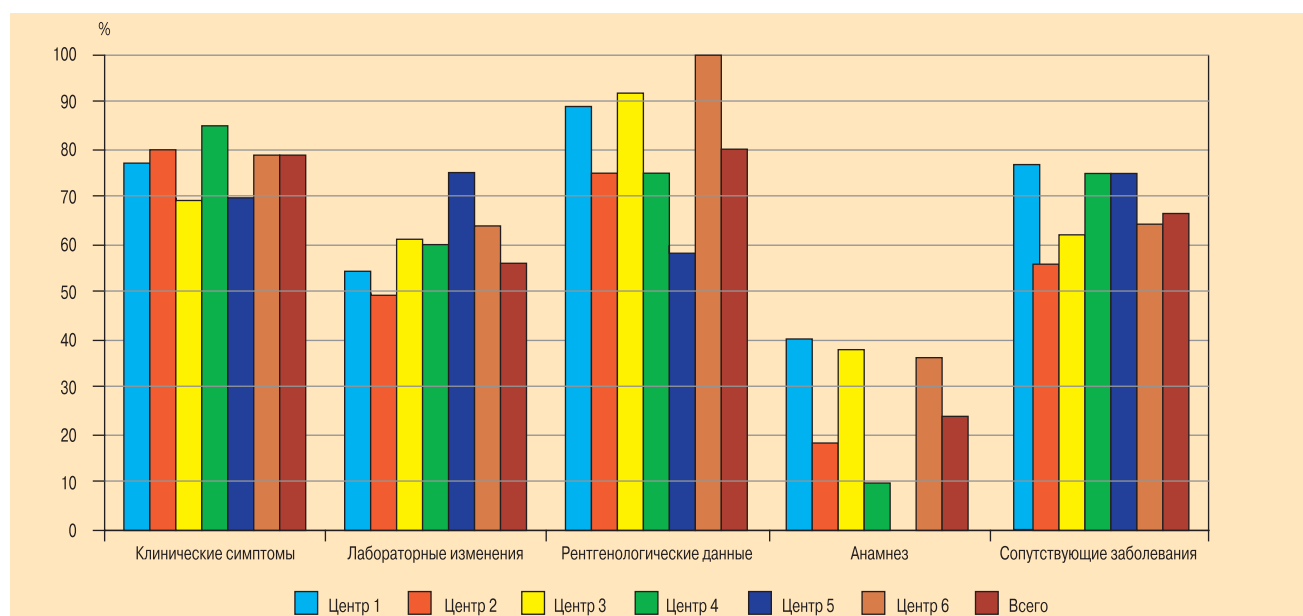


Рис. 1. Факторы, определяющие тяжесть течения ВП, по мнению врачей многопрофильных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) России; % респондентов

Figure 1. Risk factors of severe CAP according to answers of respondents from multi-profile healthcare facilities of Russia (%)

чами разных центров, представлены в табл. 3. Большинство опрошенных отмечено, что при оценке тяжести заболевания они ориентируются на разные критерии, включающие как клинические симптомы, лабораторные изменения, интенсивность инфильтрации, выявляемой при рентгенологическом исследовании, так и сопутствующие заболевания и / или анамнез.

При ответе на вопрос: «Какие рентгенологические изменения свидетельствуют о тяжелом течении ВП?» 80,6 % респондентов отметили наличие очагов деструкции (рис. 2), 78,8 % — двусторонней инфильтрации и 50,9 % — плеврального выпота. Лишь 3 (1,8 %) респондента из всех опрошенных указали, что не используют рентгенологические критерии для определения тяжести ВП.

При оценке клинических критериев, свидетельствующих о тяжелом течении ВП, все респонденты, использующие клинические симптомы для опреде-

ления тяжести заболевания, отметили одышку в покое или тахипноэ, а также нарушение сознания.

Среди других критериев опрошенные наиболее часто указывали гипотензию (77,5 %) и высокую температуру тела (60 %). По мнению части респондентов, о тяжелом течении ВП могут свидетельствовать наличие крепитации при аускультации легких (23 %) и интенсивный кашель (11,5 %) (табл. 4).

Среди лабораторных маркеров тяжелой ВП наиболее часто указывались гиперлейкоцитоз или лейкопения (89,7 %), низкое PaO_2 артериальной крови (86,7 %), анемия (38,2 %), повышение креатинина в сыворотке крови (36,4 %). О тяжелом течении ВП могут свидетельствовать также высокий уровень С-реактивного белка (35,2 %), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (34,5 %) и повышение уровня печеночных ферментов (24,8 %). Лабораторные изменения, указывающие на тяжелое течение ВП в разных центрах, представлены в табл. 5.

Таблица 3
Критерии, используемые при оценке тяжести ВП, по мнению врачей многопрофильных ЛПУ России; % респондентов
Table 3
CAP severity criteria according to answers of respondents from multi-profile healthcare facilities of Russia (%)

Параметр	Центр						Всего
	1	2	3	4	5	6	
Клинические симптомы, лабораторные изменения, распространение инфильтрации, сопутствующие заболевания	20,0	15,5	15,4	25,0	33,3	7,1	18,2
Клинические симптомы, лабораторные изменения, распространение инфильтрации	8,6	12,7	23,0	5,0	8,3	21,4	12,1
Клинические симптомы, лабораторные изменения, распространение инфильтрации, анамнез, сопутствующие заболевания	25,7	1,4	23,0	10,0	—	35,7	12,1
Клинические симптомы, распространение инфильтрации, сопутствующие заболевания	—	10,3	—	20,0	—	7,1	9,0
Распространение инфильтрации, сопутствующие заболевания	8,5	8,4	15,3	—	—	14,3	9,0
Клинические симптомы, распространение инфильтрации	2,8	9,8	—	—	—	7,1	5,4
Клинические симптомы	5,7	8,5	—	—	—	—	4,9
Распространение инфильтрации	5,7	2,8	—	10,0	—	7,1	4,2
Другие комбинации	22,6	29,4	16,4	43,2	16,7	—	24,7

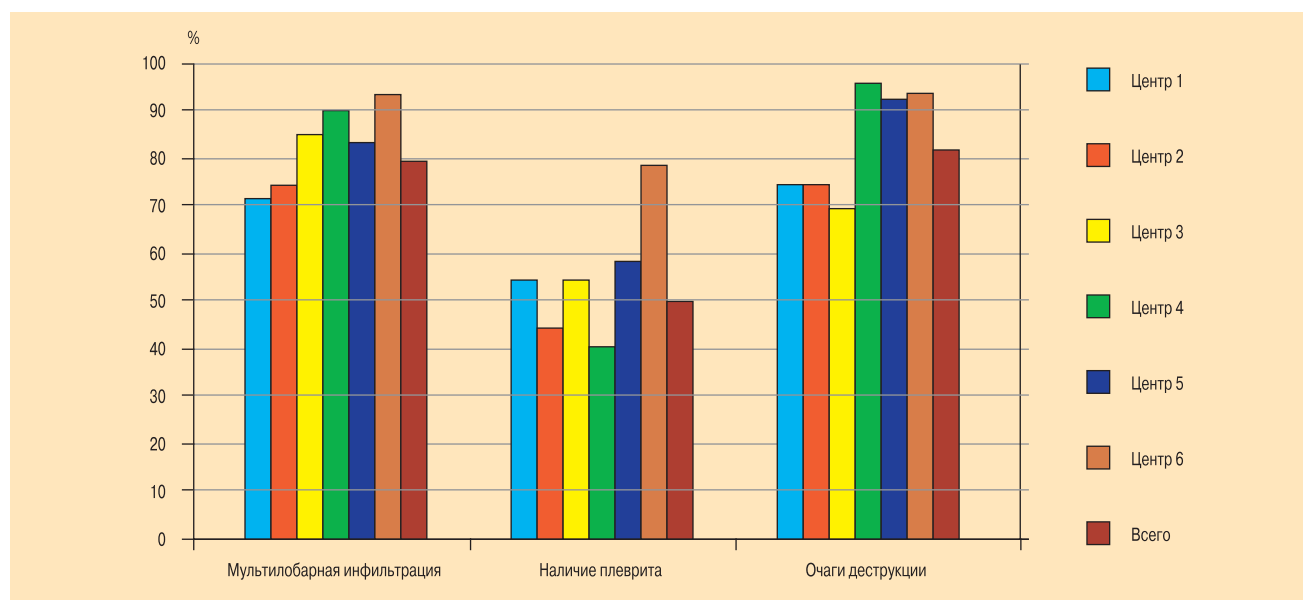


Рис. 2. Рентгенологические изменения, свидетельствующие о тяжелом течении ВП, по мнению врачей многопрофильных ЛПУ России; % респондентов

Figure 2. Radiological findings related to severe CAP according to answers of respondents from multi-profile healthcare facilities of Russia (%)

Один из вопросов касался личного опыта применения прогностических шкал при диагностике ВП. При анкетировании 62,1 % врачей сообщили, что не имеют в наличии на рабочем месте шкал для оценки тяжести и прогноза тяжелой ВП; 24,3 % ответили, что могут легко определить тяжесть ВП без шкал; 14,1 % сообщили, что вообще не информиро-

ваны о том, что такое прогностические шкалы; 3,4 % считают их ненадежными в клинической практике (табл. 6).

Регулярно используют прогностические шкалы при ВП в клинической практике 17 (10,3 %) участников исследования. Наиболее часто применяют шкалы врачи Воронежа, Новосибирска и Якутска, реже —

Таблица 4
Клинические признаки, свидетельствующие о тяжелом течении ВП, по мнению врачей многопрофильных ЛПУ России; % респондентов

Table 4

Clinical features of severe CAP according to answers of respondents from multi-profile healthcare facilities of Russia (%)

Критерий	Центр						Всего
	1	2	3	4	5	6	
Одышка / тахипноэ	80,1	80,8	79,1	77	75,4	79,1	78,8
Нарушение сознания	72,3	76,9	69,2	84,6	84,7	84,4	78,8
Гипотензия	64,5	78,6	61,5	90,6	77,5	94,4	77,5
Высокая температура	57,2	60,6	30,8	60,0	75,0	71,4	60,0
Крепитация	32,6	24,7	31,8	16,7	9,9	21,8	23,0
Интенсивный кашель	17,3	8,5	15,4	5,0	8,3	14,3	11,5

Таблица 5
Лабораторные изменения, свидетельствующие о тяжелом течении ВП, по мнению врачей многопрофильных ЛПУ России; % респондентов

Table 5

Laboratory abnormalities related to severe CAP according to answers of respondents from multi-profile healthcare facilities of Russia (%)

Критерий	Центр						Всего
	1	2	3	4	5	6	
Гиперлейкоцитоз / лейкопения	94,3	90,1	84,6	90,0	91,6	78,5	89,7
Низкое РаО ₂ артериальной крови	72,3	86,7	92,3	90,0	91,6	87,0	86,7
Анемия	22,8	46,5	23,0	30,0	41,6	57,1	38,2
Повышение креатинина	28,8	36,6	38,5	80,0	25,0	71,4	36,4
Повышение С-реактивного белка	27,4	24,0	36,2	64,0	45,3	14,1	35,2
Увеличение СОЭ	45,7	32,5	22,3	30,0	33,9	42,0	34,5
Повышение уровня трансаминаз	13,0	23,0	21,8	14,7	8,0	69,0	24,8

Таблица 6
Практика использования прогностических шкал при диагностике ВП у взрослых врачами
многопрофильных ЛПУ России; % респондентов
Table 6
Use of CAP prognostic scales in adult patients in multi-profile healthcare facilities of Russia (%)

Критерий	Центр						Всего
	1	2	3	4	5	6	
Прогностические шкалы на рабочем месте отсутствуют	83,9	58,0	58	58	60	42,9	62,1
Могут оценить тяжесть пневмонии и прогноз без применения шкал	6,45	21,7	33,3	41,1	20	50,0	24,3
Не знаю, что это такое	3,2	23,1	25,0	5,9	0	0	14,1
Не верю в значимость прогностических шкал при оценке прогноза	0	1,5	0	0	20	21,4	3,4

Мурманска и Смоленска. Не упоминали об использовании прогностических шкал респонденты из Владивостока (рис. 3). Наиболее часто из оценочных шкал упоминались APACHE II (8 из 17 опрошенных), SOFA (3 из 17) и CURB / CURB-65 (2 из 17).

По результатам исследования продемонстрировано, что врачи многопрофильных стационаров в городах-участниках в той или иной степени информированы о ключевых параметрах, влияющих на тяжесть течения и прогноз при ВП. При определении тяжести ВП у взрослых большинство из них опираются на рентгенологические изменения и клиническую картину, меньшая часть опрошенных используют данные лабораторных методов исследования и анамнез. Следует отметить, что 44,9 % опрошенных при оценке тяжести ВП ориентируются одновременно на клинические, лабораторные параметры и данные рентгенографии органов грудной клетки; 18,2 % из них дополнительно учитывают сопутствующие заболевания, 12,1 % — сопутствующие заболевания и анамнез, а 2,4 % — анамнез.

К клиническим симптомам и признакам тяжелого течения ВП большинство опрошенных совершенно

справедливо отнесли диспноэ или тахипноэ, связанное с пневмонией нарушение сознания, гипотонию и гипертермию. В то же время почти у $\frac{1}{3}$ врачей тяжелая ВП ошибочно ассоциировалась с наличием крепитации в легких и интенсивностью кашля.

Среди рентгенологических маркеров тяжелого течения ВП респондентами практически с равной частотой упоминались очаги деструкции и двусторонний характер инфильтрации, несколько реже — плевральный выпот. Следует отметить, что как распространенность инфильтрации (мультилобарный характер), так и плевральный выпот относятся к независимым факторам неблагоприятного прогноза ВП; формирование полостей деструкции может свидетельствовать как об осложненном течении ВП, так и являться проявлением естественного течения заболевания в случае инфицирования такими возбудителями, как *Staphylococcus aureus* [8, 11, 12].

Лабораторные маркеры тяжелого течения ВП, наиболее часто указываемые респондентами (гиперлейкоцитоз или лейкопения, гипоксемия, повышение уровня креатинина), являются одновременно маркерами синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности при сепсисе [13]. В различных исследованиях большинством из указанных врачами параметров, за исключением СОЭ, анемии и трансаминаз, продемонстрирована корреляция с неблагоприятным прогнозом при ВП. Аналогичные данные получены в ряде исследований и в отношении С-реактивного белка — повышение его концентрации в сыворотке крови ассоциировалось с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом при ВП [14–16].

Заключение

При сравнении результатов опроса в целом с критериями IDSA / ATS, которые рекомендуются национальным клиническими руководствами для выявления пациентов с тяжелым течением заболевания, показано, что «большие» критерии тяжелой ВП в виде выраженной дыхательной недостаточности, требующей ИВЛ, отметили лишь 2 респондента, септический шок с необходимостью введения вазопрессоров не указал ни один из опрошенных. Среди «малых» критериев тяжелой ВП наиболее часто ука-

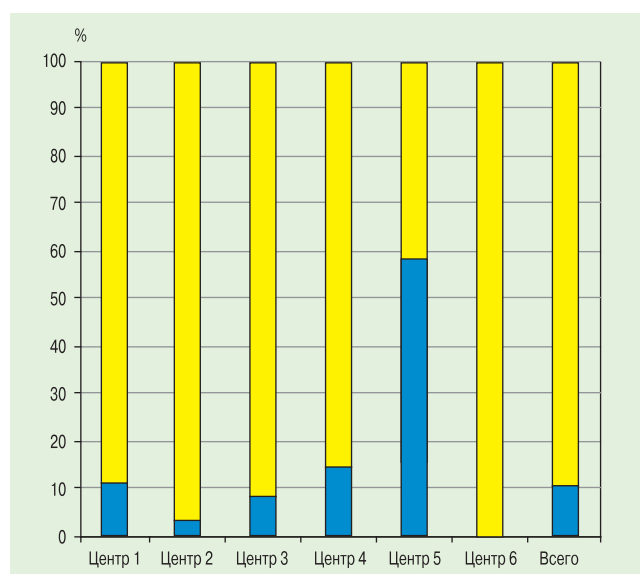


Рис. 3. Частота использования прогностических шкал при ВП врачами различных ЛПУ России; % респондентов
 Figure 3. Rate of use of CAP prognostic scales in multi-profile healthcare facilities of Russia (%)

зывались выраженный лейкоцитоз / лейкопения (89,7 %) и низкое PaO_2 артериальной крови (86,7 %), ЧДД ≥ 30 в минуту (что респонденты отмечали как тахипноэ — 78,8 % случаев), мультилобарная инфильтрация (78,8 %), нарушение сознания (78,8 %) и повышение креатинина (36,4 %). Тромбоцитопения и гипотермия не были отмечены ни одним из участников опроса.

В исследовании выявлена низкая частота использования прогностических шкал при диагностике ВП в клинической практике, а также определенное недоверие к ним. В некоторых случаях врачи не знали об их существовании, а при их использовании чаще применялись универсальные шкалы оценки тяжести состояния пациента, такие как АРАСНЕ II. Лишь 2 респондента отметили использование специализированной оценочной шкалы риска при ВП.

Несмотря на наличие современных национальных рекомендаций, где указаны критерии тяжелого течения заболевания, а также прогностических шкал для оценки риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ВП, данная ситуация может быть объяснена отсутствием не только стандартов, закрепляющих обязательное указание в диагнозе степени тяжести ВП, но и требований к использованию шкал для оценки прогноза у данной категории больных.

По результатам настоящего опроса выявлена необходимость проведения дополнительных образовательных мероприятий, направленных на информирование врачей о критериях тяжелого течения ВП, а также преимуществах использования шкал оценки тяжести и прогноза ВП в рутинной клинической практике. Данные образовательные мероприятия также актуальны в рамках курсов повышения квалификации специалистов и обучения студентов на циклах внутренних болезней и реаниматологии. Подобные меры позволят повысить качество диагностики тяжелой ВП, своевременно определить место и тактику лечения и тем самым улучшить прогноз у данной категории больных.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

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

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Доступно на <http://www.rosпотреbnadzor.ru>
2. Заболеваемость населения России. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Доступно на <http://www.mednet.ru>
3. The global burden of disease: 2014 update. World Health Organization. Available from <http://www.who.int>
4. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И., ред. Интенсивная терапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. Т. 2.
5. Menéndez R., Reyes S., Martínez R. et al. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (4): 751–756.

6. Meehan T., Weingarten S., Holmboe E. et al. A statewide initiative to improve the care of hospitalized pneumonia patients: The Connecticut Pneumonia Pathway Project. *Am. J. Med.* 2001; 111: 203–210.
7. Benenson R., Magalski A., Cavanaugh S., Williams E. Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad. Emerg. Med.* 1999; 6: 1243–1248.
8. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.
9. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58: 377–382.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (3): 8–37.
11. Macfarlane J., Rose D. Radiographic features of staphylococcal pneumonia in adults and children. *Thorax.* 1996; 51: 539–540.
12. Charles P.G.P., Wolfe R., Whitby M. et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 375–384.
13. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637.
14. Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2008; 121: 219–225.
15. Nseir W., Farah R., Mograbi J. et al. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: A cohort study. *J. Crit. Care.* 2013; 28 (3): 291–295.
16. Zhydkov A., Christ-Crain M., Thomann R. et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53 (4): 559–566.

Поступила 11.07.16
УДК 616.24-002.17-092

References

1. Morbidity of infectious diseases in Russian Federation. Available at: <http://www.rosпотреbnadzor.ru> (in Russian).
2. Morbidity in population of Russian Federation. Federal Research Institute of Organization and Information in Healthcare, Healthcare Ministry of Russian Federation. Available at: <http://www.mednet.ru> (in Russian).
3. The global burden of disease: 2014 update. World Health Organization. Available from <http://www.who.int>
4. Gel'fand B.R., Saltanov A.I., eds. Intensive Therapy. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. V. 2 (in Russian).
5. Menéndez R., Reyes S., Martínez R. et al. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (4): 751–756.
6. Meehan T., Weingarten S., Holmboe E. et al. A statewide initiative to improve the care of hospitalized pneumonia patients: The Connecticut Pneumonia Pathway Project. *Am. J. Med.* 2001; 111: 203–210.

7. Benenson R., Magalski A., Cavanaugh S., Williams E. Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad. Emerg. Med.* 1999; 6: 1243–1248.
8. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.
9. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58: 377–382.
10. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (3): 8–37 (in Russian).
11. Macfarlane J., Rose D. Radiographic features of staphylococcal pneumonia in adults and children. *Thorax.* 1996; 51: 539–540.
12. Charles P.G.P., Wolfe R., Whitby M. et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 375–384.
13. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637.
14. Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2008; 121: 219–225.
15. Nseir W., Farah R., Mograbi J. et al. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: A cohort study. *J. Crit. Care.* 2013; 28 (3): 291–295.
16. Zhydkov A., Christ-Crain M., Thomann R. et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53 (4): 559–566.

Received July 11, 2016
UDC 616.24-002.17-092

Информация об авторах

Рачина Светлана Александровна – д. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

Дехнич Наталья Николаевна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4812) 27-11-06; e-mail: n.dekhnich@mail.ru

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Бобылев Андрей Анатольевич – к. м. н., координатор проектов Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: Andrey.Bobylev@antibiotic.ru

Батищева Галина Александровна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 265-68-47; e-mail: bat13@mail.ru

Гордеева Светлана Александровна – заведующая центральной многофункциональной лабораторией ГБОУЗ «Мурманская областная клиническая больница имени П.А.Баяндина»; тел.: (8152) 250-172; e-mail: svetlgor@mail.ru

Кулаков Юрий Вячеславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом физиопульмонологии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (423) 240-23-63; e-mail: ykul@mail.ru

Лебедева Марина Сергеевна – врач-клинический фармаколог НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»; тел.: (383) 328-19-194; e-mail: marina.s.lebedeva@mail.ru

Портягина Ульяна Семеновна – доцент кафедры «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» факультета последипломного обучения врачей ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова»; тел.: (4112) 36-34-89; e-mail: uilyana-ns@mail.ru

Захаренков Иван Алексеевич – студент лечебного факультета ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4812) 27-11-06; e-mail: ivan.zaharenkov@antibiotic.ru

Author Information

Rachina Svetlana Aleksandrovna, MD, Associate Professor at Department of General Internal Medicine, The Peoples' Friendship University of Russia; e-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

Dekhnich Natal'ya Nikolaeva, PhD, Assistant Lecturer at Department of General Internal Medicine, Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 27-11-06; e-mail: n.dekhnich@mail.ru

Kozlov Roman Sergeevich – MD, Professor, Director of Scientific and Research Institution of Antimicrobial Chemotherapy, State Institution "Smolensk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 45-06-02; e-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Bobylev Andrey Anatol'evich. PhD, Project Coordinator of Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (4812) 45-06-02; e-mail: Andrey.Bobylev@antibiotic.ru

Batishcheva Galina Aleksandrovna, MD, Professor, Head of Department of Clinical Pharmacology, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 265-68-47; e-mail: bat13@mail.ru
Gordeeva Svetlana Aleksandrovna, Head of Central Multifunctional Laboratory at P.A.Bayandin Murmansk State Regional Clinical Hospital; tel.: (8152) 250-172; e-mail: svetlgor@mail.ru

Kulakov Yuriy Vyacheslavovich, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine and Phthysiopulmonology, Vladivostok State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (423) 240-23-63; e-mail: ykul@mail.ru

Lebedeva Marina Sergeevna, Clinical Pharmacologist at Novosibirsk Railway Clinical Hospital; tel.: (383) 328-19-194; e-mail: marina.s.lebedeva@mail.ru

Portnyagina Ulyana Semenovna, Associate Professor at Department of Internal Medicine and General Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Physician Training, M.K.Ammosov Federal North-Eastern University; tel.: (4112) 36-34-89; e-mail: uilyana-nsk@mail.ru

Zakharenkov Ivan Alekseevich, Student at Medical Faculty, Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 27-11-06; e-mail: ivan.zaharenkov@antibiotic.ru

Интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями: совместный консенсус Европейского респираторного и Американского торакального обществ

По материалам: Fischer A., Antoniou K.M., Brown K.K. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 976–987. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015

Резюме

У многих больных идиопатической интерстициальной пневмонией имеются клинические проявления аутоиммунного заболевания, не соответствующие критериям заболевания соединительной ткани (ЗСТ). Для характеристики таких больных предлагаются различные термины и критерии, а отсутствие единого мнения о терминологии и классификации подобных ситуаций не позволяет выполнять проспективные исследования сопоставимых групп больных. Для выработки консенсуса о терминологии и классификации этих случаев Европейским респираторным и Американским торакальным обществами создана Рабочая группа по недифференцированным формам ЗСТ, сопровождающихся интерстициальными заболеваниями легких, специалистами которой предложено ввести термин «интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями» (ИПАП) и диагностические критерии, основанные на сочетании 3 групп признаков: клинических (специфические экстраторакальные симптомы), серологических (специфические аутоантитела) и морфологических (специфические проявления при визуализационных, гистологических исследованиях или исследовании физиологии дыхания). По решению экспертов термин «ИПАП» должен применяться к больным интерстициальными пневмониями и симптомами, позволяющими заподозрить ЗСТ, но не подтверждающими его. Введение нового термина позволит в будущем вовлекать в исследования более однородные когорты больных.

Ключевые слова: идиопатическая интерстициальная пневмония, недифференцированные заболевания соединительной ткани, терминология, классификация.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-529-538

Interstitial pneumoniae with autoimmune manifestations. Joint Consensus of the ERS/ATS

Summary

Some patients with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) have extra-thoracic signs and symptoms suggestive for co-existing autoimmune disease that, however, do not meet criteria for any connective tissue disease (CTD). Currently, there are no unique terms and criteria for these cases. The European Respiratory Society and the American Thoracic Society created the Task Force Group on Undifferentiated Forms of CTD Associated with Interstitial Lung Disease in order to develop consensus on terminology and diagnostic criteria for patients with IIP and clinical features of an autoimmune disorder. The Task Force created the term «interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)» and diagnostic criteria based on three groups of signs: clinical signs including specific clinical extra-thoracic features; serological features including specific autoantibodies and morphological features including imaging, histology and respiratory physiology. Experts supposed that the term IPAF should facilitate identification patients with IIP and specific autoimmune signs but without a definitive CTD. This term should also provide involvement a uniform cohort of patients in clinical studies.

Key words: idiopathic interstitial pneumonia, undifferentiated connective tissue disease, terminology, diagnostic criteria.

В данном документе собраны результаты работы совместной Рабочей группы Европейского респираторного (ERS) и Американского торакального (ATS) обществ по недифференцированным формам заболеваний соединительной ткани (ЗСТ), сопровождающихся интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). Основной целью этой многопрофильной Рабочей группы явилась разработка консенсуса по терминологии и классификации больных с подозрением на ЗСТ, ассоциированных с ИЗЛ (ЗСТ–ИЗЛ). В этом документе предлагается:

- ввести новый термин «интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями» (ИПАП) для больных с ИЗЛ и клиническими, серологическими и / или морфологическими признаками системного аутоиммунного заболевания, но не имеющих ревматологических критериев, необходимых для диагностики ЗСТ;

- разработать классификацию ИПАП. Этот шаг необходим для создания основы будущих проспективных исследований, включающих таких больных, однако данный документ не является клиническими рекомендациями по их ведению.

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) — это диффузные воспалительные и / или фиброзирующие заболевания легких, которые объединены в 1 группу на основании сходных клинических, рентгенологических и гистологических проявлений [1–3]. При диагнозе ИИП требуется исключить все известные причины интерстициальных пневмоний, такие как внешнесредовые воздействия, лекарственная токсичность и ЗСТ [2]. Установление этиологии всегда очень важно с точки зрения клинической перспективы, т. к. от этого нередко зависит лечение и прогноз [4–6]. По мнению исследователей, точное фенотипирование влияет на

эпидемиологию заболевания, позволяет глубже изучить патофизиологические механизмы и облегчает планирование и проведение клинических исследований.

ЗСТ представляют собой группу системных аутоиммунных заболеваний, в которую входят ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные идиопатические миопатии, синдром Шегрена, системный склероз и смешанные ЗСТ. Помимо сходных и вполне определенных симптомов, при этих болезнях присутствуют общие механизмы системного аутоиммунного воспаления и иммуноопосредованное поражение органов.

Одним из хорошо изученных клинических проявлений ЗСТ являются интерстициальные пневмонии. Чаще всего интерстициальная пневмония развивается на фоне уже диагностированного ЗСТ, но нередко является первым, а иногда и единственным проявлением этого заболевания [7–10]. Иногда выявить ЗСТ у больного ИИП [9, 11–16] очень трудно, поскольку разница между ИИП и ЗСТ–ИЗЛ определена не вполне четко. Отсутствует единый подход к обследованию таких больных, хотя в современных международных клинических рекомендациях по диагностике ИИП рекомендуется исключить ЗСТ [2, 3]. Нужно ли обследовать пациента в этом направлении и с помощью каких методов – решает клиницист, но как правило, этот процесс включает оценку внелегочных проявлений ЗСТ, исследование широкого спектра циркулирующих аутоантител (ААТ) и анализ специфических визуализационных и / или гистологических проявлений [5, 6]. Эксперты сошлись во мнении, что такую диагностику может улучшить мультидисциплинарный подход с участием ревматолога [7–9, 11, 17, 18].

Многочисленные исследования последних лет показали, что у больных ИИП нередко наблюдаются определенные клинические проявления, иногда стертые, позволяющие заподозрить наличие аутоиммунного процесса, однако эти проявления не соответствуют диагностическим критериям какого-либо конкретного ЗСТ [19–22]. У некоторых больных при этом отсутствуют серологические нарушения, тогда как у других могут обнаруживаться высокоспецифичные сывороточные ААТ при отсутствии типичных для ЗСТ системных или внелегочных нарушений. Иногда подозрение на ЗСТ может возникнуть на основании рентгенологических или гистологических данных, но отсутствие при этом внелегочных клинических симптомов или серологических маркеров ЗСТ не позволяет поставить диагноз ЗСТ. Имеется мнение, что это больные ИИП с аутоиммунной или ревматологической «окраской» [20].

Исследователями всего мира предлагались другие критерии диагностики ЗСТ и термины для характеристики подобных больных, в т. ч. термин «недифференцированные ЗСТ, ассоциированные с ИЗЛ» [19], «ЗСТ с преимущественным поражением легких» [20] или «ИЗЛ с аутоиммунными проявлениями» [21]. Все эти термины спорные, ни один не был одобрен повсеместно. Кроме того, несмотря на некоторые раз-

личия в диагностических критериях, объединенных в каждом термине, почти все они относятся к одним и тем же больным. Отсутствие единого подхода к терминологии и классификации не позволяет проводить проспективные исследования, которые необходимы для прояснения фундаментальных вопросов относительно таких больных.

Для достижения консенсуса в наименовании и классификации подобных случаев ERS и ATS организована Рабочая группа по недифференцированным формам ЗСТ–ИЗЛ, которая представляет собой международную многопрофильную группу экспертов по ЗСТ–ИЗЛ. Целью создания Рабочей группы явилась выработка единых терминологии и диагностических критериев для больных ИПАП, которые должны лечь в основу будущих исследований этой проблемы.

Материалы и методы

Рабочая группа является многонациональной и многопрофильной и финансируется ERS и ATS. В ее составе – 13 пульмонологов, 4 ревматолога, 1 рентгенолог и 1 морфолог, все специализируются на легочной патологии. Председателем Рабочей группы *A. Fischer* и сопредседателями *H.R. Collard* и *V. Cottin* сформирован остальной состав группы по опыту в области ЗСТ и / или ИЗЛ.

Члены Рабочей группы первоначально общались посредством телеконференций и электронной почты. Первая встреча состоялась в Филадельфии (США) в мае 2013 г. (рис. S1 в дополнительных материалах). Сотрудниками Национальной еврейской медицинской библиотеки проведен поиск опубликованных исследований с участием людей и статей на английском или других языках, но имеющих резюме на английском языке, которые посвящены теме ЗСТ–ИЗЛ и опубликованы после 2003 г.

На основании этого поиска были сформулированы следующие направления работы Группы:

- **Проблема.** Эксперты пришли к единому мнению, что у некоторых больных ИИП или другими ИЗЛ выявляются клинические, серологические или морфологические черты, позволяющие заподозрить наличие системного аутоиммунного заболевания при отсутствии необходимых диагностических критериев ЗСТ. Отсутствие единого подхода к такой категории больных препятствует систематическому изучению данной проблемы.
- **Необходимость новых терминов.** Ранее предложенные термины для этой группы больных, включая «недифференцированные ЗСТ, ассоциированные с ИЗЛ», «ЗСТ с преимущественным поражением легких», «ИЗЛ с аутоиммунными проявлениями» [19–21] следует заменить на термины, выработанные на основании консенсуса.
- **Необходимость диагностических критериев,** которые должны быть основаны на клинических, серологических и морфологических признаках. Внелегочные клинические симптомы, серологические маркеры (ААТ) и морфологические харак-

теристика включают визуализационные данные, результаты гистологических исследований и показатели респираторной физиологии. Все эти критерии нуждаются в обсуждении.

После первой встречи Рабочая группа была разделена на 4 небольшие многопрофильные группы (их возглавили *T.J.Corte, J.S.Lee, M.E.Strek* и *A.Fischer*) для более динамичной работы. Во время 2-й встречи в Барселоне (Испания) в сентябре 2013 г. главой каждой из 4 групп представлены предложения по терминологии и 1-й вариант диагностических критериев. Эти предложения впоследствии дорабатывались вместе с председателем и сопредседателями по электронной почте и в ходе телеконференций. После окончательной формулировки критериев они были апробированы в группе больных ($n = 15$) интерстициальными пневмониями, отобранных в 5 исследовательских центрах, после чего критерии снова дорабатывались. Последняя встреча Рабочей группы произошла в Сан-Диего (США) в мае 2014 г., во время которой члены Группы утвердили терминологию и классификацию.

Результаты

Терминология

Рабочая Группа согласилась с термином «ИПАП». Термин «ЗСТ» специально не использовался из-за опасений, что он создаст ложное представление, что такие больные имеют подтвержденное ЗСТ. По мнению Рабочей группы, важно, что такая терминология носит описательный характер и наряду с конкретными клиническими, серологическими и морфологическими критериями предполагает наличие *аутоиммунных проявлений*. Таким образом, в случае диагноза ИПАП формируется особая когорта больных, которые не имеют классифицируемого ЗСТ, но в то же время отличаются от других пациентов с ИИП.

Предлагаемые диагностические критерии ИПАП

В следующих разделах описаны критерии для диагностики ИПАП (см. таблицу). Они являются результатом совместной работы многопрофильной международной группы экспертов и были единогласно одобрены Рабочей группой. В данных критериях отражено мнение экспертов и требуется валидизация в проспективных исследованиях. Авторы старались соблюсти баланс между очень широкими и неспецифическими и слишком узкими, но специфическими критериями.

Общая структура

Критерии построены с учетом нескольких требований к классификации ИПАП. У таких больных должны быть признаки интерстициальной пневмонии при КТВР и / или хирургической биопсии легкого. После тщательного клинического обследования должны быть исключены другие известные причины интерстициальных пневмоний и отсут-

Таблица
Диагностические критерии ИПАП
Table
Classification criteria for “interstitial pneumonia with autoimmune features”

1. Признаки интерстициальной пневмонии при КТВР легких и / или хирургической биопсии легкого и
2. Исключение альтернативной этиологии заболевания и
3. Отсутствие диагностических критериев любого конкретного ЗСТ и
4. Как минимум 1 признак по крайней мере из 2 групп критериев:
а) клиническая
б) серологическая
с) морфологическая
A. Клиническая группа признаков:
1) трещины кожи дистальных фаланг пальцев рук («рука механика»)
2) изъязвление кончиков пальцев
3) воспалительный артрит или утренняя тугоподвижность (скованность) суставов ≥ 60 мин
4) телеангиозктазии на ладонях
5) синдром Рейно
6) беспричинный отек пальцев
7) беспричинные фиксированные высыпания на коже разгибательной поверхности пальцев (симптом Готтрона)
B. Серологическая группа признаков:
а) ANA $\geq 1 : 320$, диффузный, гранулярный, гомогенный тип окрасивания или
• ядрышковый тип окрасивания (в любом титре)
• центромерный тип окрасивания (в любом титре)
б) повышение ревматоидного фактора в ≥ 2 раза верхней границы нормы
с) антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
д) антитела к двуцепочечной ДНК (dsDNA)
е) антитела к SS-A (Ro)
ф) антитела к SS-B (La)
г) антитела к рибонуклеопротеину
h) антитела к Smith
и) антитела к топоизомеразе (Scl-70)
j) антитела к tPHK-синтетазе (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
к) антитела к PM-Scl
l) антитела к MDA-5
C. Морфологическая группа признаков
1. Рентгенологическая картина при КТВР (см. описание в тексте):
а) НСИП
б) ОП
с) перекрест НСИП с ОП
д) ЛИП
5. Гистологическая картина в хирургических биоптатах легкого:
а) НСИП
б) ОП
с) перекрест НСИП с ОП
д) ЛИП
е) интерстициальные скопления лимфоцитов с герминативным центром
ф) диффузные лимфоплазмочитарные инфильтраты (с лимфоидными фолликулами или без них)
6. Внелегочные проявления (в дополнение к интерстициальной пневмонии):
а) необъяснимые плевральный выпот или утолщение плевры
б) необъяснимые перикардиальный выпот или утолщение перикарда
с) необъяснимые заболевания дыхательных путей* (по данным легочных функциональных тестов, визуализационных методов или биопсии)
д) необъяснимые легочные васкулопатии

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ANA – антиядерные антитела; ОП – organizing pneumonia; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония, ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония; * – включая бронхообструктивный синдром, бронхолит, бронхоэктазы.

ствовать диагностические критерии любого конкретного ЗСТ.

Диагностические критерии ИПАП основаны на признаках, относящихся к 3 группам: клинических (специфические экстраторакальные симптомы), серологических (специфические сывороточные ААТ) и морфологических (специфические проявления при визуализационных, гистологических исследованиях или исследованиях физиологии дыхания). Для постановки диагноза ИПАП пациент должен соответствовать всем описанным требованиям (признаки интерстициальной пневмонии при КТВР и / или хирургической биопсии легкого, исключение альтернативной этиологии заболевания, отсутствие диагностических критериев любого конкретного ЗСТ) и по крайней мере 1 критерий как минимум из 2 групп признаков (см. таблицу).

Клиническая группа признаков

В данную группу входят симптомы, заставляющие предположить наличие ЗСТ. Синдром Рейно, телеангиоэктазия ладоней, изъязвление кончиков пальцев и отек пальцев — специфические симптомы, часто встречающиеся у больных системным склерозом [23, 24], но редко присутствующие при ИИП. Аналогичным образом трещины кожи пальцев рук («руки механика») (рис. 1) и фиксированная сыпь на коже разгибательной поверхности пальцев (симптом Готтрона) (рис. 2) являются ключевыми симптомами антисинтетазного синдрома либо перекреста системного склероза и миозита с положительными антителами к РМ-Scl [16, 25–32]. Для диагностики синдрома Рейно желательно выполнить капилляроскопию ногтевого ложа для выявления патологии капиллярных петель, которая специфична для некоторых ЗСТ, например, системного склероза или дерматомиозита [33–36]. Воспалительная артропатия тоже включена как критерий ИПАП и характеризуется симптомами периферического суставного синовита, однако наличие боли в суставах без других признаков неспецифично и не входит в данные кри-



Рис. 1. «Рука механика», характеризующаяся трещинами и разрывами кожи на дистальных фалангах пальцев
Figure 1. “Mechanic hands” characterised by distal digital fissuring and cracking of the skin



Рис. 2. Симптом Готтрона, характеризуемый фиксированными эритематозными высыпаниями на коже над пястно-фаланговыми суставами. У таких больных следует также обращать внимание на наличие околоногтевой эритемы
Figure 2. Gottron's sign characterised by fixed erythematous rash over the meta-carpal phalangeal joints. Note also the presence of periungual erythema

терии. Также в критерии не включены и другие неспецифические проявления: алопеция, фотосенсибилизация, язвенный стоматит, потеря массы тела, сухость кожи и слизистых, миалгия, артралгия. Аналогично демографические данные, которые чаще ассоциируются с ЗСТ (например, молодой возраст, женский пол), не включены из-за их низкой специфичности для ЗСТ–ИЗЛ.

В идеале оценка внелегочных проявлений начинается со сбора анамнеза и врачебного осмотра с участием ревматолога и не может ограничиваться только расспросом больного или применением анкет.

Серологическая группа признаков

У больного ИИП следует измерить сывороточные ААТ, связанные с ЗСТ. В данные критерии не включены менее специфичные серологические маркеры, такие как АНА в низком титре, ревматоидный фактор (РФ) в низком титре, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и креатинфосфокиназа.

В случае положительных АНА с диффузным, гомогенным или гранулярным типом окрашивания титр должен быть как минимум 1 : 320, поскольку именно такой титр соответствует большинству экспертных рекомендаций по оценке АНА [36]. Низкий титр АНА с теми же паттернами окрашивания не входит в данные критерии, т. к. слабopоложительные АНА могут присутствовать при многих неревматических заболеваниях и даже у лиц контрольной группы (здоровые), особенно пожилого возраста [36–39]. Положительные АНА с ядрышковым или центромерным типом окрашивания признаны диагностическим критерием ИПАП независимо от титра. Все типы окрашивания тесно взаимосвязаны с системным склерозом [36, 40], но при отсутствии других признаков этого заболевания ни один тип окрашивания не позволяет выставить диагноз системного склероза.

В соответствии с сегодняшними рекомендациями по оценке АНА предпочтительным методом исследования АНА является непрямая иммуофлюоресценция [41], которая позволяет измерить титр АНА и оценить тип окрашивания. Метод ELISA менее надежен в отношении АНА [42], нередко дает ложноотрицательные результаты у больных с системным склерозом [42], не позволяет оценить тип окрашивания и измерить титр.

РФ как диагностический критерий ИПАП также рассматривается только в высоком титре по тем же причинам, что и АНА. Высоким считается титр РФ, как минимум в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы. Слабоположительный РФ может определяться у многих больных ревматическими заболеваниями и нередко — у здоровых лиц [37–39]. Для большинства других циркулирующих ААТ положительным считается любое превышение верхней границы нормы. Установлено, что в клинической практике при пограничном значении титра ААТ серологическое обследование требуется повторить, однако в качестве диагностического критерия ИПАП при любом положительном результате повторное серологическое обследование не требуется.

Положительные антитела к цитоплазме нейтрофилов также могут выявляться у больных интерстициальной пневмонией (в частности, при паттерне обычной интерстициальной пневмонии — ОИП) и присутствовать при микроскопическом полиангите или других сосудистых заболеваниях [43, 44]. Эти антитела не включены в данные серологические диагностические критерии, потому что чаще сопровождают васкулиты, чем ЗСТ–ИЗЛ.

По мере открытия новых ААТ, связанных с ЗСТ, данный перечень может расширяться.

Морфологические признаки

Морфологические признаки состоят из 3 разделов: паттерна интерстициальной пневмонии при КТВР, гистологического исследования хирургических биоптатов легочной ткани, катетеризации правых отделов сердца (КПС) или исследования легочной функции.

Паттерны интерстициальной пневмонии на КТВР. К диагностическим критериям ИПАП относятся следующие паттерны на КТВР: НСИП, ОП, НСИП + ОП, ЛИП. Эти паттерны нередко встречаются у больных ЗСТ–ИЗЛ, их обнаружение должно наводить на мысль о фоновом аутоиммунном заболевании [45, 46]. Также при ЗСТ может выявляться паттерн ОИП, особенно у больных ревматоидным артритом [47], следовательно, паттерн ОИП на КТВР нельзя исключать из диагностики ИПАП. Тем не менее ОИП не включен в морфологические критерии ИПАП, потому что присутствие ОИП не повышает вероятности того, что у больного есть ЗСТ. Присутствие паттерна ОИП на КТВР не исключает вероятности того, что у пациента имеется ИПАП, но в отличие от НСИП, ОП или ЛИП, эта вероятность невысока. Таким образом, для подтверждения диагноза ИПАП у больного с паттерном ОИП на КТВР

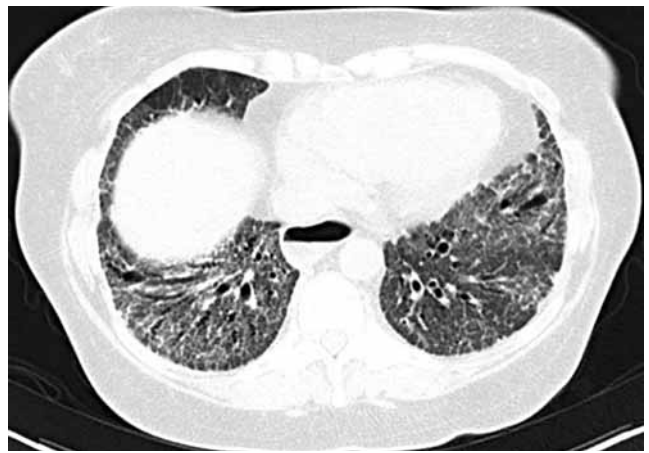


Рис. 3. Двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах с тракционными бронхоэктазами и минимально выраженными уплотнениями по типу «матового стекла», типичные для фибротического типа НСИП; также следует обратить внимание на дилатированный пищевод, заполненный жидкостью
Figure 3. Bibasilar reticulation and traction bronchiectasis with minimal ground glass opacifications consistent with fibrotic non-specific interstitial pneumonia. Note also the presence of a dilated fluid-filled oesophagus

необходимо выявить еще как минимум 1 признак из других групп (клинической или серологической) либо дополнительные морфологические критерии.

Признаками НСИП на КТВР являются ретикулярные изменения преимущественно в базальных отделах легких с тракционными бронхоэктазами, перибронховаскулярное распространение изменений при нормальной структуре легочной ткани на небольшом расстоянии от плевры в виде тонкой полосы на аксиальных срезах, нередко — симптом «матового стекла» (рис. 3) [1, 3, 48, 49]. К признакам, типичным для ОП, относятся билатеральные участки консолидации легочной ткани, преимущественно субплеврально и в нижних отделах легких [1, 48]. НСИП + ОП характеризуется участками консолидации легочной ткани преимущественно в базальных



Рис. 4. КТВР с признаками НСИП с организацией
Figure 4. High-resolution computed tomography image suggesting non-specific interstitial pneumonia with organising pneumonia



Рис. 5. КТВР с признаками ЛИП. Видны распространенные перибронховаскулярные кисты
Figure 5. High-resolution computed tomography image suggesting lymphocytic interstitial pneumonia. Note the extensive peribronchovascular cysts

отделах легких, часто наддиафрагмально, и признаками фиброза (тракционными бронхоэктазами, ретикулярными изменениями или уменьшением объема нижних долей легких) (рис. 4) [1, 48, 49]. Признаками ЛИП на КТВР являются преобладание перибронховаскулярных кист с участками «матового стекла» или без таковых, либо с ретикулярными изменениями (рис. 5) [1, 48, 49].

Гистологические признаки, выявляемые при хирургической биопсии легкого

Исследование легочной паренхимы в хирургических биоптатах легкого может подтвердить наличие ЗСТ [50, 51]. В морфологическую группу диагностических критериев включены только те гистологические признаки, которые признаны высокоспецифичными для ЗСТ [50, 51]. К ним относятся паттерны НСИП, ОП и ЛИП и вторичные признаки в виде интерстициальных лимфоидных агрегатов с герминативными центрами и диффузные лимфоплазматические инфильтраты с лимфоидными фолликулами или без них. Гистологическими признаками НСИП считаются интерстициальная инфильтрация различной выраженности и фиброз стенок альвеол с диффузными мономорфными изменениями (рис. 6) [1, 2, 49]. Клеточный тип НСИП характеризуется слабо или умеренно выраженными хроническими воспалительными инфильтратами в интерстиции со слабо выраженным фиброзом. Для фиброзного типа НСИП типично уплотнение интерстиция за счет мономорфного диффузного фиброза одинаковой давности с клеточным воспалением разной выраженности [1, 2, 49]. Гистологический паттерн ОП представляет собой участки с фибробластическими полипами, заполняющими просветы альвеол, альвеолярных ходов и бронхиол [1]. К другим изменениям, которые могут присутствовать при паттерне ОП, относятся лимфоидные инфильтраты в интер-

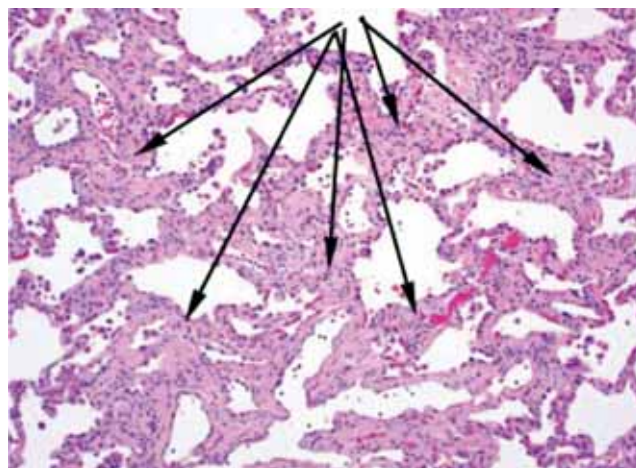


Рис. 6. Микрофотография гистологического среза с признаками НСИП фибротического типа. Видны однотипные утолщения всех альвеолярных стенок и слабовыраженные признаки хронического воспаления
Figure 6. Photomicrograph of histopathology slide demonstrating fibrotic non-specific interstitial pneumonia pattern. Note the uniform thickening of all of the alveolar walls and scant chronic inflammation

стиции, фибриновый экссудат, пенные макрофаги в просветах альвеол и гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа. В некоторых случаях может быть более выражено интерстициальное воспаление, что расценивается как перекрест с клеточным типом НСИП [1, 3, 49]. Гистологический паттерн ЛИП характеризуется наличием инфильтратов из поликлональных или воспалительных клеток, которые могут быть диффузными либо локализоваться только в интерстиции и / или иметь вид очаговых лимфоидных скоплений с герминативным центром или без такового (рис. 7) [3, 49].

Аналогично паттерну ОИП при КТВР, у больных с гистологической картиной ОИП не исключается вероятность ИПАП, однако гистологические признаки ОИП не включены в диагностические критерии ИПАП, поскольку наличие интерстициальной пневмонии само по себе не повышает вероятность ЗСТ. Следовательно, для подтверждения диагноза ИПАП больной с гистологическим паттерном ОИП

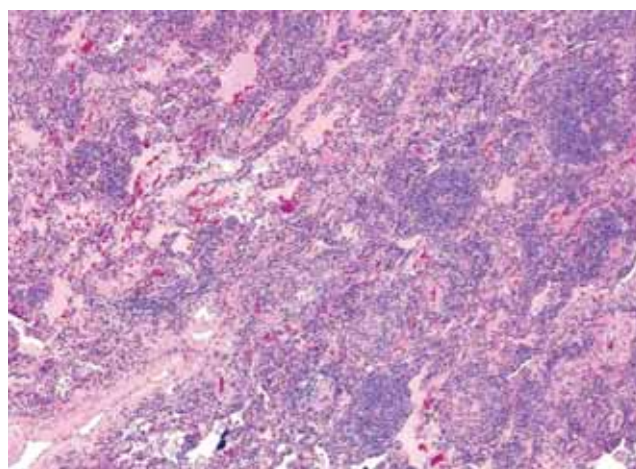


Рис. 7. Микрофотография гистологического среза с признаками ЛИП
Figure 7. Photomicrograph of histopathology slide demonstrating lymphocytic interstitial pneumonia pattern

должен иметь как минимум еще 1 признак из 2 других групп (клинической или серологической) либо дополнительный морфологический признак.

Мультиорганное поражение

Помимо интерстициальной пневмонии, у пациента с ЗСТ могут быть поражены другие структуры грудной клетки [45, 46, 51], поэтому в раздел морфологических признаков включен термин «мультиорганное поражение», что подразумевает вовлечение в процесс дыхательных путей, плевры или перикарда.

Необъяснимое поражение дыхательных путей.

Заболевание дыхательных путей (бронхиальная обструкция, бронхолит или бронхоэктазы) нередко выявляются у больных ЗСТ, особенно при ревматоидном артрите и синдроме Шегрена, а также при ЗСТ–ИЗЛ [46, 52, 53]. Появление этих признаков у больного интерстициальной пневмонией может быть проявлением латентного аутоиммунного заболевания. При исследовании легочной функции подозрение на поражение дыхательных путей возникает при увеличении остаточного объема, непропорциональном снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) или низком показателе соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также при повышении сопротивления дыхательных путей. К признакам поражения дыхательных путей на КТВР относятся мозаичная воздушность легких, воздушные ловушки при экспираторном сканировании, утолщение бронхиальной стенки и бронхоэктазы [52, 53]. Перибронховаскулярные кисты могут быть проявлением фолликулярного бронхиолита [50, 51]. Фолликулярный, или констриктивный бронхиолит также относится к гистологическим признакам поражения дыхательных путей (рис. 8) [50, 51].

Необъяснимые легочные васкулопатии. При ЗСТ, особенно при системном склерозе или смешанных ЗСТ, нередко встречается прекапиллярная легочная гипертензия (легочная артериальная гипертензия,

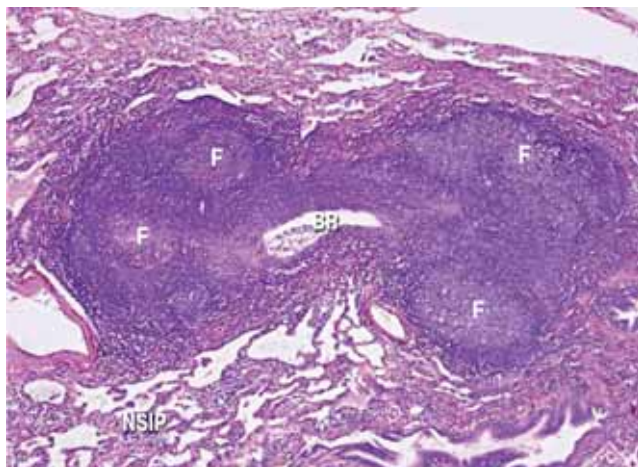


Рис. 8. Микрофотография гистологического среза с признаками фолликулярного бронхиолита на фоне НСИП. Видны крупные реактивные лимфоидные фолликулы (F) вокруг бронхиол (BR)
Figure 8. Photomicrograph of histopathology slide demonstrating follicular bronchiolitis with background pattern of non-specific interstitial pneumonia pattern. Note the large reactive lymphoid follicles (F) surrounding a bronchiole (BR)

1-я группа; легочная веноокклюзионная болезнь, группа 1'; легочная гипертензия, обусловленная хроническими заболеваниями легких и / или гипоксией, 3-я группа) [52, 53]. Ее наличие неспецифично для ЗСТ, поскольку легочная гипертензия также часто выявляется при ИИП [54], но если у больного интерстициальной пневмонией есть легочная артериальная гипертензия 1-й группы или если легочная гипертензия тяжелая (среднее давление в легочной артерии при КПС > 35 мм рт. ст.), это создает необходимость поиска причины интерстициальной пневмонии, включая ЗСТ. Диагноз легочной гипертензии требует гемодинамического обследования с помощью КПС и выставляется, если среднее давление в легочной артерии составляет ≥ 25 мм рт. ст., а давление заклинивания легочных капилляров — ≤ 15 мм рт. ст. [55]. Неинвазивные методики менее надежны по сравнению с КПС, к ним относятся трансторакальная доплер-эхокардиография и такие методы для раннего выявления патологии легочных сосудов, как необъяснимое непропорциональное снижение легочной диффузии относительно легочных объемов (непропорционально низкий трансфер-фактор или высокое соотношение ФЖЕЛ и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (%_{долж.}) [53, 56, 57] и выраженная десатурация во время физической нагрузки и / или сна) [53].

Необъяснимые плевральный или перикардиальный выпот или утолщение плевры / перикарда. У больных ЗСТ может возникать воспаление серозных оболочек легких и сердца, которое может рассматриваться как сигнал о наличии аутоиммунного заболевания. Необъяснимый выпот в плевральной или перикардиальной полостях либо утолщение плевры или перикарда на КТВР [46] или при ультразвуковом исследовании, либо признаки плеврита при биопсии легкого (рис. 9) следует расценивать как мультиорганное поражение и возможный признак аутоиммунного заболевания.

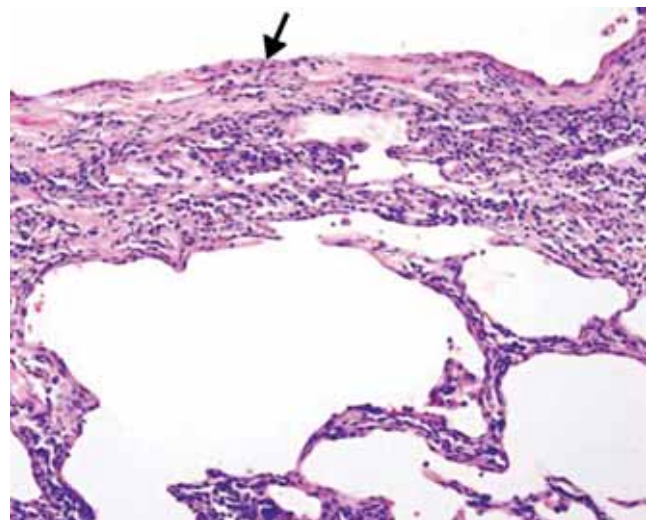


Рис. 9. Микрофотография гистологического среза с признаками хронического плеврита на фоне НСИП клеточного типа
Figure 9. Photomicrograph of histopathology slide demonstrating chronic pleuritis overlying cellular non-specific interstitial pneumonia pattern

Обсуждение

В данном консенсусе ERS и ATS предлагается использовать термин «ИПАП» для больных интерстициальной пневмонией и клиническими признаками ЗСТ, которые не соответствуют существующим сегодня критериям диагностики ЗСТ.

Отсутствие такого консенсуса или диагностических критериев до настоящего времени не позволяло составить четкое представление об этой группе больных. В частности неясно, насколько сопоставимы результаты исследований, в которых использованы разные критерии диагностики [19–21]. Преимущества новой терминологии ИПАП заключаются в том, что критерии диагностики этого заболевания разработаны на основе международных и мультидисциплинарных консенсусов.

Авторы данного консенсуса осведомлены о многих его недостатках: насколько «правильной» была Рабочая группа? Не были ли исключены важные клинические признаки или наоборот – включены ненужные? Следует признать, что разработанные критерии являются первой редакцией, приемлемой для клинических исследований. Предлагаемые критерии должны быть апробированы и валидизированы в будущих исследованиях, после чего может понадобиться их ревизия. Возможно, другие эксперты по ЗСТ–ИЗЛ предложат другие критерии. Возможно, что у некоторых больных, соответствующих критериям ИПАП, по мнению отдельных врачей, может присутствовать антисинтез синдром или системный склероз, или традиционное недифференцируемое ЗСТ [54–57]. Наконец, вероятно, что у некоторых больных с первоначальным диагнозом ИПАП впоследствии разовьется какое-либо определенное ЗСТ.

Важно заметить, что данный документ не является клиническими рекомендациями для практического использования при диагностике и ведении больных, соответствующих критериям ИПАП. В настоящее время отсутствует достаточный массив информации для разработки подобных рекомендаций, поэтому диагностика (например, исключение ЗСТ) и ведение больного (например, назначение иммуносупрессоров) при ИПАП проводятся индивидуально. Существует острая необходимость проспективных исследований с участием данной когорты больных, что в будущем позволит выработать доказательные рекомендации по их ведению.

Заключение

У больных интерстициальной пневмонией с определенными клиническими, серологическими и / или морфологическими признаками возможно наличие фонового ЗСТ; такое состояние следует называть ИПАП.

Диагностика ИПАП основана на сочетании специфических признаков, относящихся к одной из 3 групп – клинической, серологической и морфологической. Принятие новой терминологии и класси-

фикации позволит проводить исследования у более однородной когорты больных. Нужны проспективные исследования для валидации предложенных критериев, изучения естественного течения этого заболевания и определения места новой терминологии в клинической практике.

Список сокращений

ATS – Американское торакальное общество
ERS – Европейское респираторное общество
ААТ – аутоантитела

АНА – антинуклеарные антитела

ЗСТ – заболевания соединительной ткани

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии

ИПАП – интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями

КПС – катетеризация правых отделов сердца

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

РФ – ревматоидный фактор

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

Литература / References

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
2. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824.
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 733–748.
4. Park J.H., Kim D.S., Park I.N. et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 705–711.
5. Solomon J.J., Chartrand S., Fischer A. Current approach to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20: 449–456.
6. Vij R., Strek M.E. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2013; 143: 814–824.
7. Fischer A., du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012; 380: 689–698.
8. Tzelepis G.E., Toya S.P., Moutsopoulos H.M. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 11–20.
9. Mittoo S., Gelber A.C., Christopher-Stine L. et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2009; 103: 1152–1158.

10. Castellino F.V., Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12: 213.
11. Castellino F.V., Goldberg H., Dellaripa P.F. The impact of rheumatological evaluation in the management of patients with interstitial lung disease. *Rheumatology* (Oxford). 2011; 50: 489–493.
12. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 893–896.
13. Fischer A., Meehan R.T., Feghali-Bostwick C.A. et al. Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2006; 130: 976–981.
14. Fischer A., Pfalzgraf F.J., Feghali-Bostwick C.A. et al. Anti-tb/to-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 1600–1605.
15. Fischer A., Swigris J.J., du Bois R.M. et al. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest.* 2009; 136: 1072–1078.
16. Fischer A., Swigris J.J., du Bois R.M. et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 2009; 103: 1719–1724.
17. Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 26–32.
18. Fischer A., Richeldi L. Cross-disciplinary collaboration in connective tissue disease-related lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 35: 159–165.
19. Kinder B.W., Collard H.R., Koth L. et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 691–697.
20. Fischer A., West S.G., Swigris J.J. et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest.* 2010; 138: 251–256.
21. Vij R., Noth I., Strek M.E. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 2011; 140: 1292–1299.
22. Corte T.J., Copley S.J., Desai S.R. et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 661–668.
23. LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 202–205.
24. LeRoy E.C., Medsger T.A. Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 1573–1576.
25. Hervier B., Wallaert B., Hachulla E. et al. Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology* (Oxford). 2010; 49: 972–976.
26. Kalluri M., Sahn S.A., Oddis C.V. et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest.* 2009; 135: 1550–1556.
27. Hirakata M., Suwa A., Takada T. et al. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1295–1303.
28. Kang E.H., Lee E.B., Shin K.C. et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology* (Oxford). 2005; 44: 1282–1286.
29. Lega J.C., Cottin V., Fabien N. et al. Interstitial lung disease associated with anti-PM/Scl or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? *J. Rheumatol.* 2010; 37: 1000–1009.
30. Lega J.C., Fabien N., Reynaud Q. et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 883–891.
31. Targoff I.N., Arnett F.C. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). *Am. J. Med.* 1990; 88: 241–251.
32. Friedman A.W., Targoff I.N., Arnett F.C. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin. Arthritis Rheum.* 1996; 26: 459–467.
33. Herrick A.L. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8: 469–479.
34. Valentini G., Vettori S., Cuomo G. et al. Early systemic sclerosis: short-term disease evolution and factors predicting the development of new manifestations of organ involvement. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14: R188.
35. De Angelis R., Cutolo M., Gutierrez M. et al. Different microvascular involvement in dermatomyositis and systemic sclerosis. A preliminary study by a tight videocapillaroscopic assessment. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012; 30 (Suppl. 71): S67–S70.
36. Reveille J.D., Solomon D.H. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003; 49: 399–412.
37. Goodwin J.S., Searles R.P., Tung K.S. Immunological responses of healthy elderly population. *Clin. Exp. Immunol.* 1982; 48: 403–410.
38. Manoussakis M.N., Tzioufas A.G., Silis M.P. et al. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin. Exp. Immunol.* 1987; 69: 557–565.
39. Ruffatti A., Rossi L., Calligaro A. et al. Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly. *Gerontology.* 1990; 36: 104–111.
40. Steen V.D. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005; 35: 35–42.
41. Solomon D.H., Kavanaugh A.J., Schur P.H. et al. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 434–444.
42. Shanmugam V.K., Swistowski D.R., Saddic N. Comparison of indirect immunofluorescence and multiplex antinuclear antibody screening in systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30: 1363–1368.
43. Ando M., Miyazaki E., Ishii T. et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2013; 107: 608–615.
44. Tzelepis G.E., Kokosi M., Tzioufas A. et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 116–121.
45. Tanaka N., Newell J.D., Brown K.K. et al. Collagen vascular disease-related lung disease: high-resolution computed tomography findings based on the pathologic classification. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2004; 28: 351–360.
46. Hwang J.H., Misumi S., Sahin H. et al. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen

- vascular disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2009; 33: 410–415.
47. Kim E.J., Elicker B.M., Maldonado F. et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1322–1328.
48. Lynch D.A., Travis W.D., Muller N.L. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology.* 2005; 236: 10–21.
49. Travis W.D., Hunninghake G., King T.E. Jr. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1338–1347.
50. Fukuoka J.L.K. Practical Pulmonary Pathology. A Diagnostic Approach. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2005.
51. Leslie K.O., Trahan S., Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28: 369–378.
52. Pipavath S.J., Lynch D.A., Cool C. et al. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 185: 354–363.
53. White E.S., Tazelaar H.D., Lynch J.P. III. Bronchiolar complications of connective tissue diseases. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 24: 543–566.
54. Mosca M., Tani C., Carli L. et al. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012; 26: 73–77.
55. Mosca M., Tani C., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2007; 21: 1011–1023.
56. Mosca M., Neri R., Bencivelli W. et al. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum followup of 5 years. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 2345–2349.
57. Mosca M., Neri R., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999; 17: 615–620.

Поступила 15.08.16
УДК 616.24-002-036.1
 Received August 15, 2016
UDC 616.24-002-036.1

Медикаментозное лечение муковисцидоза в России: анализ данных национального Регистра (2014)

С.А.Красовский¹⁻³, Е.Л.Амелина¹, Е.И.Кондратьева³, А.Ю.Воронкова³, А.В.Черняк¹, Ю.В.Горина⁴, М.В.Усачева¹, Н.П.Ревель-Муроз⁵, Н.И.Романенко⁶, М.Г.Рыбалкина⁷, Т.И.Сафонова⁸, Н.А.Сацук⁹, Д.Ф.Сергиенко¹⁰, В.Н.Сероклинов¹¹, Т.В.Симанова¹², О.И.Симонова⁴, М.А.Скачкова⁶, В.В.Смирнова¹³, И.И.Смирнова¹⁴, О.И.Стародубцева¹⁵, Т.В.Сташкевич¹⁶, Т.А.Степаненко¹⁷, И.А.Баранова¹⁸, А.Ю.Томилова¹⁹, Т.А.Филимонова²⁰, Т.А.Филиппова¹⁷, В.В.Чукунов²⁰, Л.А.Шабалова³, О.И.Голубцова²¹, В.В.Шадрин²², О.Г.Зоненко¹⁸, А.А.Шевлякова⁸, В.Д.Шерман³, Н.А.Карчевская¹, Ж.К.Науменко¹, И.Н.Бутюгина², О.Ю.Грачева², М.С.Кеворкова¹⁸, В.Б.Яковлева²³, Н.Ю.Каширская³

- 1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 2 – ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;
- 3 – ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 4 – ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;
- 5 – ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»: 454076, Челябинск, ул. Воровского, 70;
- 6 – ГБУЗ НО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»: 630007, Новосибирск, Красный проспект, 3;
- 7 – ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России: 460000, Оренбург, ул. Советская, 6;
- 8 – БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница»: 644001, Омск, ул. Куйбышева, 77;
- 9 – БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Нижевартовская окружная клиническая детская больница»: 628609, Ханты-Мансийский автономный округ, Нижневартовск, ул. Северная, 30;
- 10 – ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121;
- 11 – ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России: 656060, Барнаул, пр. Ленина, 40;
- 12 – БУЗ Удмуртской Республики «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»: 426009, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Ленина, 79;
- 13 – ГБУ Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В.Дмитриевой»: 390039, Рязань, ул. Интернациональная, 13;
- 14 – ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАН: 634050, Томск, Московский тракт, 3;
- 15 – БУЗ Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики: 426039, Республика Удмуртия, Ижевск, Воткинское шоссе, 57;
- 16 – БУЗ «Брянская областная детская больница»: 241033, Брянск, пр. Станке Димитрова, 100;
- 17 – Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;
- 18 – ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 19 – ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства»: 115409, Москва, ул. Москворечье, 20;
- 20 – ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
- 21 – БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии: 428020, Республика Чувашия, Чебоксары, ул. Гладкова, 27;
- 22 – ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России: 614066, Пермь, ул. Баумана, 22;
- 23 – БУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина»: 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159

Резюме

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое мультисистемное заболевание, требующее комплексного медикаментозного и немедикаментозного лечения. Особенности лекарственной терапии разнородных по числу и возрасту групп больных МВ, проживающих в разных регионах России, посвящено ограниченное число работ, однако общий анализ данных большой группы пациентов в рамках единого регистра ранее не проводился. **Цель.** Выявление особенностей медикаментозной терапии больных МВ в России по данным национального Регистра (2014). **Материалы и методы.** Использованы сведения о пациентах ($n = 2\,131$; 2 092 живых и 39 умерших) из 74 регионов России, состоящих в национальном Регистре больных муковисцидозом (2014). Медиана возраста пациентов составила 10,2 (15,2) года, доля взрослых (не моложе 18 лет) – 29,2 %. Проанализирована частота назначения лекарственной терапии бронходилататорами, ингаляционными (иГКС) и системными (сГКС) глюкокортикостероидами (ГКС), дорназой альфа, гипертоническим раствором натрия хлорида, макролидами, системными и ингаляционными антибактериальными препаратами (АБП), панкреатическими ферментами, урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), жирорастворимыми витаминами. **Результаты.** Частота применения медикаментозной терапии по России распределена следующим образом: бронходилататоры – 65,9 %; иГКС – 21,7 %; сГКС – 5,5 %; макролиды – 32,4 %; дорназа альфа – 92,8 %; гипертонический раствор натрия хлорида – 45,9 %; внутривенные АБП – 62,3 %; пероральные АБП – 73,3 %; ингаляционные АБП – 41,3 %; панкреатические ферменты – 93,3 %; УДХК – 91,4 %; жирорастворимые витамины – 88,3 %. Отмечено, что взрослым больным наиболее часто назначаются бронхолитические препараты, АБП и ГКС; реже применяются панкреатические ферменты и УДХК. **Заключение.** Среди особенностей терапии российских больных по сравнению со странами Западной Европы можно выделить высокую долю назначения панкреатических ферментов, УДХК, дорназы альфа, гипертонического раствора и внутривенных АБП. По сравнению с США чаще назначаются панкреатические ферменты, реже – бронходилататоры, гипертонический раствор натрия хлорида и ингаляционные АБП. **Ключевые слова:** муковисцидоз, регистр, лечение, терапия, дорназа альфа, гипертонический раствор натрия хлорида, бронходилататоры, глюкокортикостероиды, муколитические препараты, антибактериальные препараты, панкреатические ферменты, урсодезоксихолевая кислота, Россия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-539-555

Drug treatment of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014

S.A.Krasovskiy¹⁻³, E.L.Amelina¹, E.I.Kondrat'eva³, A.Yu.Voronkova³, A.V.Chernyak¹, Yu.V.Gorinova⁴, M.V.Usacheva¹, N.P.Revel'-Muroz⁵, N.I.Romanenko⁶, M.G.Rybalkina⁷, T.I.Safonova⁸, N.A.Satsuk⁹, D.F.Sergienko¹⁰, V.N.Seroklinov¹¹, T.V.Simanova¹², O.I.Simonova⁴, M.A.Skachkova⁶, V.V.Smirnova¹³, I.I.Smirnova¹⁴, O.I.Starodubtseva¹⁵, T.V.Stashkevich¹⁶, T.A.Stepanenko¹⁷, I.A.Baranova¹⁸, A.Yu.Tomilova¹⁹, T.A.Filimonova¹³, T.A.Filippova¹⁷, V.V.Chikunov²⁰, L.A.Shabalova³, O.I.Golubtsova²¹, V.V.Shadrina²², O.G.Zonenko¹⁸, A.A.Shevlyakova⁸, V.D.Sherman³, N.A.Karchevskaya¹, Zh.K.Naumenko¹, I.N.Butyugina², O.Yu.Gracheva², M.S.Kevorkova¹⁸, V.B.Yakovleva²³, N.Yu.Kashirskaya³

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;
- 2 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: 32, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;
- 3 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: 1, Moskvorech'e str., Moscow, 1115478, Russia;
- 4 – Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: 2, build.1, Lomonosovskiy av., Moscow, 119991, Russia;
- 5 – Chelyabinsk Regional Clinical Hospital: 70, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454076, Russia;
- 6 – Novosibirsk City Pediatric Emergency Clinical Hospital: 3, Krasnyy av., Novosibirsk, 630007, Russia;
- 7 – Orenburg State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 6, Sovetskaya str., Orenburg, 460000, Russia;
- 8 – Omsk Regional Pediatric Clinical Hospital: 77, Kuybysheva str., Omsk, 644001, Russia;
- 9 – Nizhnevartovsk District Pediatric Clinical Hospital, Khanty Mansiysk – Yugra autonomous district: 30, Severnaya str., Nizhnevartovsk, 628609, Russia;
- 10 – Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 121, Bakinskaya str., Astrakhan', 414000, Russia;
- 11 – Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 75, Lenina av., Barnaul, 656060, Russia;
- 12 – Udmurtia Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Udmurtia Republic: 79, Lenina str., Izhevsk, 426009, Udmurtia Republic;
- 13 – N.V.Dmitrieva Ryazan' Regional Pediatric Clinical Hospital: 1z, Internatsional'naya str., Ryazan', 390039, Russia;
- 14 – Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Academy of Medical Science: 3, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russia;
- 15 – The First Republic Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Udmurtia Republic: 57, Votkinskoe av., Izhevsk, 426039, Udmurtia Republic;
- 16 – Bryansk Regional Pediatric Hospital: 100, Stanke Dimitrova av., Bryansk, 241033, Russia;
- 17 – Saint-Petersburg City Multi-Profile Hospital No.2: 5, Uchebnyy side street, Saint-Petersburg, 194354, Russia;
- 18 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia;
- 19 – Federal Central Pediatric Clinical Hospital of Federal Medical and Biological Agency of Russia: 20, Moskvorech'e str., Moscow, 1115409, Russia;
- 20 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;
- 21 – Chuvash Republic Pediatric Clinical Hospital, Chuvash Healthcare Ministry: 27, Gladkova str., Cheboksary, 428020, Republic of Chuvash;
- 22 – E.A.Vagner Perm State Medical Academy Healthcare Ministry of Russia: 22, Bauman str., Perm', 614066, Russia;
- 23 – V.D.Seredavin Samara State Regional Clinical Hospital: 159, Tashkentskaya str., Samara, 443095, Russia

Summary

The aim of this study was to analyze drug therapy of patients with cystic fibrosis (CF) in Russia. **Methods.** Findings of the Russian National Register of CF patients, 2014, were used in this study. The 2014 Register included data for 2,131 patients (2,092 alive and 39 died) from 74 regions of Russia. The median age was 10.2 (15.2) years, 29.2% of patients were aged 18 years and older. We analyzed administration of bronchodilators, inhaled corticosteroids (ICS), systemic steroids, dornase alfa, hypertonic saline solution, macrolides, systemic and inhaled antibiotics, pancreatic enzymes, ursodeoxycholic acid, and fat-soluble vitamins. **Results.** Drug administration rates were as follows: bronchodilators, 65.9%; ICS, 21.7%; systemic steroids, 5.5%; macrolides, 32.4%; dornase-alfa, 92.8%; hypertonic saline solution, 45.9%; intravenous antibiotics, 62.3%; oral antibiotics, 73.3%; inhaled antibiotics, 41.3%; pancreatic enzymes, 93.3%; ursodeoxycholic acid, 91.4%; and fat-soluble vitamins, 88.3%. **Conclusion.** Compared to treatment of CF patients in the Western Europe, there is higher rate of administration of pancreatic enzymes, ursodeoxycholic acid, dornase alfa, hypertonic saline solution and intravenous antibiotics in Russia. Compared to treatment strategy in USA, there is higher rate of administration of pancreatic enzymes and lower rate of administration of bronchodilators, hypertonic saline solution and inhaled antibiotics in Russia.

Key words: cystic fibrosis, register, treatment, therapy, dornase alfa, hypertonic saline solution, bronchodilators, corticosteroids, mucolytic agents, antibacterial drugs, pancreatic enzymes, ursodeoxycholic acid, Russia.

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое наследственное полиорганное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. Продемонстрировано постоянное улучшение выживаемости у больных МВ – от почти тотальной смертности на первом году жизни при его описании в 1938 г. до 40-летнего возраста в настоящее время. Эти успехи обусловле-

ны внедрением многокомпонентной медикаментозной и немедикаментозной терапии и накоплением опыта в специализированных центрах МВ [1]. Однако несмотря на значительное улучшение прогноза, средняя продолжительность жизни больных МВ примерно в 2 раза ниже общепопуляционных показателей. При этом требуется дальнейший поиск

путей улучшения выживаемости, и в ближайшем будущем — это, безусловно, внедрение принципиально новых лекарственных средств, воздействующих на этиологию и патогенез заболевания, но в настоящее время не теряет актуальности также совершенствование и оптимизация уже существующих лечебных мероприятий.

Необходимость создания регистров больных МВ определены тяжестью течения МВ, низкой продолжительностью жизни, разнообразием осложнений и значительным объемом терапевтических вмешательств при данной нозологии. Медицинский регистр — это систематизация информации и ее анализ, конечной целью которых должна стать разработка стратегии ведения и оптимизация контроля над течением заболевания [2].

Национальные регистры больных МВ действуют во всех развитых странах, а общая информация суммируется в общеевропейском Регистре. В России создан и с 2011 г. ежегодно обновляется национальный Регистр больных МВ.

В большинстве регистров МВ отражены общие демографические показатели, данные, касающиеся диагностики и генетики МВ, антропометрические параметры, функциональный респираторный статус, характер бронхолегочной инфекции, легочные и внелегочные осложнения, социальная занятость и т. д. Обязательной составляющей всех регистров является информация о медикаментозном лечении МВ.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей терапии у больных МВ в России по данным национального Регистра (2014).

Материалы и методы

Организация исследования

С момента создания российский национальный Регистр тесно интегрирован в работу европейского Регистра больных МВ и является не только основой для включения российских показателей в общеевропейские, но и самостоятельным инструментом для обобщения и анализа данных в России. В связи с этим форма заполнения отечественного Регистра содержит все параметры, требуемые для включения данных в европейский Регистр. Наряду с этим организационным комитетом национального Регистра дополнительно включены некоторые показатели. Таким образом, в российском Регистре данные представлены более широко, чем в европейском.

В Регистр (2014) включены сведения о 74 регионах — субъектах Российской Федерации, население которых в исследуемом году составляло 141 041 839 человек (общее население России в 2014 г. насчитывало 146 267 288 человек). В Регистре отражены данные регионов с функционирующими центрами МВ, представлена также информация о пациентах, проживающих в других регионах, но которые наблюдались в упомянутых центрах. В связи с этим информация в Регистре представлена следующим образом: 30 регионов, представившие сведения обо всех своих больных (детях и взрослых), охарактери-

зованы по отдельности, а пациенты из регионов, центры МВ в которых отсутствуют, объединены под названием «другие регионы» (включая Санкт-Петербург и Челябинскую область, т. к. по ним представлены данные преимущественно о взрослых пациентах).

При заполнении части Регистра, посвященной лечению МВ, от врачей требовалась информация по следующим показателям: терапия ингаляционными антибактериальными препаратами (АБП), гипертоническим раствором натрия хлорида, дорназой альфа, прием панкреатических ферментов, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и макролидов (в субингибирующей дозе), применение кислородотерапии, число трансплантаций. Дополнительные сведения были включены оргкомитетом национального Регистра и посвящены терапии АБП внутривенно и внутрь, ингаляционными (иГКС) и системными (сГКС) глюкокортикостероидами (ГКС), жирорастворимыми витаминами. Под приемом лекарственных средств в рамках базисной терапии подразумевалась суммарная длительность лечения > 3 мес. в году. Такие же временные рамки применялись для кинезитерапии. В случае сГКС также принимались во внимание внутривенные курсы продолжительностью ≥ 14 дней, которых на протяжении 1 года должно быть ≥ 3.

Для сравнения показателей терапии российских больных с лечением МВ в других странах общеевропейского Регистра (2013) приведены данные пациентов из Чехии как страны с максимальным числом больных в Восточной Европе. Также представлены показатели стран с большим опытом успешного ведения МВ — США и Великобритании.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica*. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах).

Результаты

Общая характеристика группы

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

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

В Регистр (2014) включены данные 2 131 (2 092 живых и 39 умерших) больного: 1 847 — из 30 регионов с работающими центрами МВ, 284 — из 44 регионов России, в которых центры МВ не представлены или данные из них представлены частично. Исходя из встречаемости заболевания в субъектах Российской Федерации, в 2014 г. расчетное число больных

МВ в стране составило 3 380. Таким образом, в национальном Регистре представлены данные больных, составивших 63 % от общего числа.

Возраст пациентов колебался от 0,1 года до 65 лет. Средний возраст пациентов в 2014 г. составил 12,8 ± 9,7 года, медиана возраста — 10,2 (15,2) года. Доля

Таблица 1
Численность больных, доля взрослых и частота встречаемости МВ в различных регионах РФ (2014)
Table 1
Number of patients, proportion of adult patients and prevalence of cystic fibrosis in different regions of Russia, 2014

Регион	Население региона, л*	Больные МВ, л	Взрослые, л (%)	Частота на 100 тыс.
Москва	12 197 596	334	116 (34,73)	2,738
Брянская область	1 232 940	13	3 (23,08)	1,054
Воронежская область	2 331 147	62	15 (24,19)	2,660
Московская область	7 231 068	171	42 (24,56)	2,365
Рязанская область	1 135 438	15	1 (6,67)	1,321
Смоленская область	964 791	17	3 (17,65)	1,762
Тульская область	1 513 570	30	9 (30,0)	1,982
Ярославская область	1 271 629	42	11 (26,19)	3,303
Нижегородская область	3 270 203	73	8 (10,96)	2,232
Оренбургская область	2 001 110	54	7 (12,96)	2,699
Пермский край	2 637 032	73	27 (36,99)	2,768
Республика Башкортостан	4 071 987	73	19 (26,03)	1,793
Республика Мордовия	808 888	13	5 (38,46)	1,607
Республика Татарстан	3 855 037	110	35 (31,82)	2,853
Самарская область	3 212 676	103	22 (21,36)	3,206
Республика Удмуртия	1 517 472	40	17 (42,50)	2,636
Республика Чувашия	1 238 071	52	17 (32,69)	4,200
Алтайский край	2 384 812	43	5 (11,63)	1,803
Кемеровская область	2 724 990	48	6 (12,50)	1,761
Красноярский край	2 858 773	52	4 (7,69)	1,819
Новосибирская область	2 746 822	62	11 (17,74)	2,257
Омская область	1 978 183	57	13 (22,81)	2,881
Томская область	1 074 453	22	2 (9,09)	2,048
Забайкальский край	1 087 452	16	2 (12,50)	1,471
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	1 612 076	39	9 (23,08)	2,419
Астраханская область	1 021 287	19	4 (21,05)	1,860
Краснодарский край	5 453 329	79	26 (32,91)	1,449
Ставропольский край	2 799 473	62	14 (22,58)	2,215
Ленинградская область	1 775 540	29	8 (27,59)	1,633
Приморский край	1 933 308	44	14 (31,82)	2,276
Другие регионы**	61 100 686	284	147	–
Итого	141 041 839	2 131	622 (29,19)	–
Расчетные данные по России	146 267 288	3 380	870 (25,72)	2,310

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

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

взрослых пациентов (не моложе 18 лет) – 29,2 %. Среди больных преобладали мужчины (52,8 %).

Структура и объем медикаментозной терапии МВ в России

В табл. 2 представлена характеристика и частота назначения медикаментозной терапии больным МВ в России согласно требованиям к заполнению национального Регистра.

В табл. 3 представлен объем медикаментозной терапии, дополнительно включенной в национальный Регистр.

Частота применения медикаментозной терапии по стране распределена следующим образом: панкреатические ферменты – 93,3 %, УДХК – 91,4 %, дорназа альфа – 92,8 %, жирорастворимые витамины – 88,3 %, пероральные АБП – 73,3 %, бронходилататоры – 65,9 %, внутривенные АБП – 62,3 %, гипертонический раствор натрия хлорида – 45,9 %, ингаляционные АБП – 41,3 %, макролиды – 32,4 %, иГКС – 21,7 %, сГКС – 5,5 %.

В табл. 4 представлено сравнение медикаментозной терапии в России с таковой в некоторых странах Европы и США.

Таблица 2
Структура и объем медикаментозной терапии больных МВ в России согласно требованиям заполнения европейского и национального Регистров; %
Table 2
Spectrum and rate of administration of drugs for CF patients in Russia according to general requirements of European and National Registers, %

Регион	Гипертонический раствор натрия хлорида	Ингаляционные АБП	Бронхо-дилататоры	Дорназа альфа	Макролиды (азитромицин)	Панкреатические ферменты	УДХК
Москва	53,7	47,5	58,6	95,1	24,7	87,8	94,5
Ярославская область	58,5	45,2	48,8	92,9	31,7	92,7	68,3
Забайкальский край	66,7	50,0	73,3	93,8	12,5	100,0	93,8
Тульская область	48,3	60,0	51,7	93,3	83,3	100,0	100,0
Томская область	59,1	81,8	100,0	100,0	36,4	95,5	100,0
Смоленская область	31,3	0	62,5	93,8	12,5	100,0	81,3
Самарская область	68,9	53,4	94,2	86,4	44,7	97,1	93,2
Рязанская область	7,7	15,4	61,5	92,3	38,5	92,3	100,0
Пермский край	32,9	15,7	39,1	77,9	19,1	91,0	71,6
Оренбургская область	50,0	59,6	30,8	100,0	44,2	100,0	100,0
Омская область	77,2	55,4	87,7	91,2	26,3	96,5	91,2
Новосибирская область	51,6	53,2	88,7	95,2	33,9	100,0	96,8
Нижегородская область	82,2	42,5	63,9	98,6	31,9	100,0	98,6
Московская область	53,7	43,3	66,5	93,9	15,9	87,2	89,6
Ленинградская область	28,6	25,0	28,6	96,4	21,4	96,4	96,4
Кемеровская область	64,6	39,6	35,4	93,8	56,3	100,0	89,6
Воронежская область	23,3	65,0	96,7	85,0	78,3	100,0	98,3
Брянская область	8,3	33,3	25,0	76,9	9,1	92,3	76,9
Астраханская область	79,0	26,3	94,7	89,5	68,4	79,0	89,5
Ставропольский край	9,8	70,5	88,5	95,1	36,1	96,7	96,7
Приморский край	83,3	59,5	81,0	79,1	72,1	97,7	78,6
Красноярский край	82,7	40,4	94,2	96,2	61,5	100,0	92,3
Краснодарский край	35,3	44,1	89,7	100,0	60,3	97,1	100,0
Алтайский край	27,5	25,0	80,0	97,7	35,0	100,0	100,0
Республика Чувашия	15,4	17,3	38,5	98,1	1,9	94,2	92,3
Республика Удмуртия	35,9	18,4	89,7	71,8	10,3	79,5	74,4
Республика Татарстан	19,3	25,7	61,2	96,3	15,6	97,3	94,6
Республика Мордовия	50,0	33,3	66,7	66,7	75,0	100,0	91,7
Республика Башкортостан	29,2	30,1	47,2	91,8	16,4	100,0	94,4
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	18,0	15,4	74,4	100,0	2,6	100,0	100,0
Другие регионы	36,6	34,2	57,8	93,1	32,9	86,6	85,5
Среднее значение по России	45,9	41,3	65,9	92,8	32,4	93,3	91,4

Таблица 3

Структура и объем медикаментозной терапии, дополнительно включенной в национальный Регистр; %

Table 3

Spectrum and rate of administration of drugs for CF patients additionally included in the National Register in Russia, %

Регион	Внутривенные АБП	Пероральные АБП	ИГКС	СГКС	Жирорастворимые витамины
Москва	39,6	79,6	25,2	4,0	92,4
Ярославская область	70,7	95,1	17,1	0	95,1
Забайкальский край	81,3	62,5	0	12,5	93,8
Тульская область	89,7	85,7	20,7	6,7	83,3
Томская область	77,3	100,0	27,3	0	100,0
Смоленская область	43,8	50,0	25,0	0	18,8
Самарская область	69,9	73,8	8,7	1,9	83,5
Рязанская область	61,5	69,2	46,2	53,9	84,6
Пермский край	53,0	58,1	7,7	3,0	88,1
Оренбургская область	96,2	92,3	15,4	3,9	100,0
Омская область	94,6	69,1	49,1	5,3	92,7
Новосибирская область	62,9	75,8	27,4	8,1	96,8
Нижегородская область	52,8	56,2	15,1	4,2	94,5
Московская область	32,9	76,1	17,2	4,3	92,6
Ленинградская область	67,9	100,0	25,0	14,3	89,3
Кемеровская область	70,8	35,4	4,2	0	95,8
Воронежская область	73,3	96,7	81,7	13,3	93,3
Брянская область	16,7	41,7	25,0	8,3	84,6
Астраханская область	63,2	94,7	5,3	21,1	73,7
Ставропольский край	45,9	59,0	1,6	0	93,4
Приморский край	61,9	88,1	38,1	7,5	90,7
Красноярский край	63,5	94,2	13,5	25,0	94,2
Краснодарский край	92,6	64,7	27,3	4,5	97,1
Алтайский край	57,5	100,0	10,0	2,6	100,0
Республика Чувашия	76,9	98	11,5	1,9	17,3
Республика Удмуртия	89,5	92,1	15,4	5,1	74,4
Республика Татарстан	87,0	58,3	13,0	2,8	96,3
Республика Мордовия	50,0	91,7	0	0	91,7
Республика Башкортостан	71,2	50,0	12,5	15,1	100,0
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	100,0	41,0	33,3	0	100,0
Другие регионы	61,1	66,2	26,9	4,4	78,1
Россия, среднее значение	62,3	73,3	21,7	5,5	88,3

Объем применения дорназы альфа в регионах представлен на рисунке. Данный вид терапии в отчетном году применялся у 92,8 % больных.

В табл. 5 приводится сравнение медикаментозной терапии у взрослых и детей.

Обсуждение

Впервые проведен анализ данных > 2 000 российских больных МВ, собранных в едином формате и по единому принципу. Несомненное преимущество исследования на базе национального Регистра – широкий охват регионов, объединение усилий > 80 специалистов из региональных центров МВ. Работы отечественных специалистов предшествующих лет посвя-

щены различным особенностям медикаментозного и немедикаментозного ведения больных МВ. Большая часть исследований (Павлов Г.В., Сироткин Е.А., Шадрин Э.М., Байкова Г.В., Шадрин В.В., Романенко Н.И., Чукунов В.В., Рыбалкина М.Г., Ульянова Л.В., Симанова Т.В., Ашерова И.К., Леднева В.С.) посвящены особенностям терапии МВ в различных регионах страны [3–5]. Акценты на лечении поражений отдельных органов и систем были сделаны в работах Н.И.Капанова, Л.А.Желениной, Н.Ю.Каширской, О.И.Симоновой, Е.Т.Ягубяни, Т.Ю.Капустиной, С.Ю.Семькина, О.В.Усенко, А.Ю.Воронковой, А.М.Радионова, В.Д.Шерман, Ю.В.Гориновой, Л.В.Передерко, Д.Ф.Сергиенко, С.А.Красовского, В.С.Никоновой [6–8]. Возрастные особенности ведения пациентов отражены в ис-

следованиях Л.А.Крониной, Е.Л.Амелиной и А.В.Цыганка [9–10]. Несмотря на актуальность и злободневность многих из них, эти работы не имели единого формата представления данных, что затрудняло объективную оценку. Этому же препятствовали не-

одинаковые количественные и возрастные характеристики выборок, а также разное время проведения работ.

Несмотря на то, что формат большинства имеющихся в мире регистров больных МВ схож, самым

Таблица 4
Медикаментозная терапия МВ в России по сравнению с данными Регистров США, Великобритании, Чехии
Table 4
Drug therapy of CF in Russia in comparison to data of Registers in USA, Great Britain and the Czech Republic

Терапия, %	Россия (2014)	Чехия (2013)	США (2014)	Великобритания (2014–2013)
Гипертонический раствор натрия хлорида	45,9	20,1	65,7*	26,1 (22,9)
АБП:				
ингаляционные	41,3	25,2	69,8 + 42,5 + 9,2***	88,6*** (54,8)
внутривенные	62,3	НП	35,2	47,0
пероральные	73,3	НП	НП	НП
Бронходилататоры	65,9	46,8	96,1*	51,01
ИГКС	21,7	НП	43,8	НП
СГКС	5,5	НП	НП	НП
Дорназа альфа	92,8	57,1	86,0*	54,5 (51,0)
Азитромицин	32,4	14,8	67,5**	39,3 (42,6)
УДХК	91,4	37,9	НП	20,85
Панкреатические ферменты	93,3	82,0	87,3	84
Жирорастворимые витамины	88,3	НП	НП	НП

Примечание: данные по США представлены из национального Регистра, по Чехии – из общеевропейского. Некоторые данные по Великобритании представлены дважды: из национального Регистра (в скобках – из общеевропейского); НП – не представлено; * – у пациентов старше 6 лет; ** – у пациентов старше 6 лет с хронической синегнойной инфекцией; * – в Регистре США представлено отдельно применение тобрамицина, азтреонама и колистина соответственно; *** – 88,6 % – расчет от числа больных с хронической синегнойной инфекцией (совокупное число получающих тобрамицин в растворе, колестин, промиксин, азтреонам, колестиметат, Тоби Подхалер).

Notes. Data for USA were received from the National Register of USA, data for the Czech Republic were received from the European Register. Some findings for Great Britain are given twice, from the National Register of Great Britain and from the European Register (in brackets). "НП" means "not available"; *, for patients aged 6 years and older; **, for patients aged 6 years and older with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; *, tobramycin, aztreonam and colistin are considered differently in the CF Register of USA; ***, the proportion of total number of patients with chronic *P. aeruginosa* infection treated with inhaled tobramycin, colistin, promylin, aztreonam, colistimethate, or Tobid Podhaler.

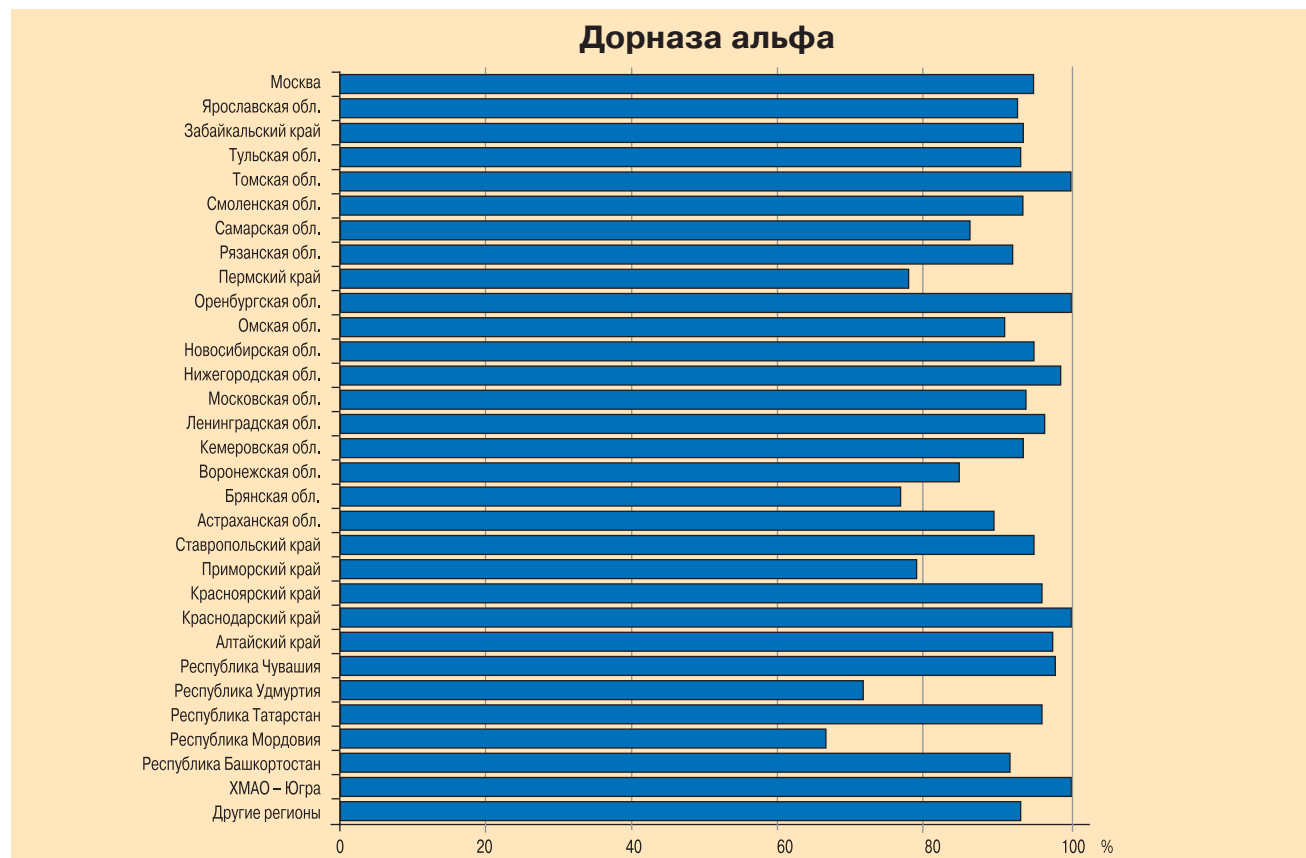


Рисунок. Применение дорназы альфа у больных МВ в регионах России
Figure. Administration of dornase alfa in cystic fibrosis patients in regions of Russia

Таблица 5
Объем медикаментозной терапии МВ в зависимости
от возраста больных
Table 5
Rate of administration of drugs in different age groups

Терапия, %	Все	Дети	Взрослые
Гипертонический раствор натрия хлорида	45,9	51,2	32,8
АБП:			
ингаляционные	41,3	39,3	46,1
внутривенные	62,3	57,5	74,2
пероральные	73,3	68,1	86,1
Бронходилататоры	65,9	61,6	76,7
ИГКС	21,7	12,9	43,4
СГКС	5,5	5,0	6,8
Дорназа альфа	92,8	94,8	88,0
Азитромицин	32,4	29,4	39,7
УДХК	91,4	94,4	83,9
Панкреатические ферменты	93,3	97,7	82,5
Жирорастворимые витамины	88,3	92,3	78,3

многоаспектным является именно раздел «Терапия». Причина этого — клинические особенности МВ.

МВ — заболевание с полиорганным поражением и гетерогенным течением. Мультисистемность поражения обусловлена развитием патогенетического каскада в типичных органах-мишенях, к которым относятся слизистая бронхиального дерева, носоглотки и кишечника, поджелудочная железа, печень, семявыносящие протоки, слюнные железы. В меньшей степени прямому патологическому влиянию первичного генетического дефекта подвержены почки, сердечно-сосудистая система, органы мочевого выделения и слуха, костно-суставная система. Вовлечение этих систем обусловлено в большей мере вторичными эффектами заболевания, такими как развитие системного воспаления, гиповитаминоза, эндокринологического дисбаланса, низкая физическая активность и т. д. Третьим фактором, определяющим полиорганность МВ, — это, безусловно, влияние активной, зачастую агрессивной и многолетней терапии МВ [11].

Таким образом, при полиорганных поражениях и тяжелом течении МВ требуются разнородные лечебные и профилактические мероприятия.

Возможно, в будущих регистрах не будет так широко представлена симптоматическая терапия, а лечение будет направлено на исправление мутации МВ или воздействие на хлорный канал. Попытки медикаментозной коррекции первопричины МВ — воздействие на мутации — столкнулись с рядом объективных сложностей и в настоящее время генная терапия для лечения МВ остается неразработанной. При этом выдающиеся успехи достигнуты в патогенетическом лечении — воздействии на работу хлорного канала — белка МВ трансмембранного регулятора. «Патогенетический прорыв» связан с апробацией и внедрением в практику «потенциаторов» и «корректоров». «Потенциаторы» — это вещества, способные увеличивать работу недостаточно

функционирующего хлорного канала. Основная задача «корректоров» — влияние на правильное формирование и размещение хлорного канала в мембране клеток при мутациях, которые сопровождаются полным его отсутствием [12]. Реальное внедрение в практику «потенциатора» Калидеко (международное непатентованное наименование (МНН) — ивакафтор) и Оркамби, которое представляет собой комбинацию «потенциатора» и «корректора» (МНН — ивакафтор и лумакафтор) и является очевидным достижением последних лет. «Патогенетический прорыв» уже продемонстрировал выдающиеся клинические результаты, это перспективное направление стало неотъемлемой частью Регистров США и Великобритании [13, 14].

Данное многообещающее лечение еще не упоминается в европейском Регистре (2013) [15]. Несмотря на полиорганность нозологии, тяжесть и прогноз заболевания в подавляющем большинстве случаев обусловлены прогрессирующим гнойным поражением легких [1, 2, 5, 9, 11]. Это объясняет доминирующую пульмонологическую направленность в комплексном лечении больных.

Кроме выявленных достаточных различий со странами Европы, США и Австралии, в данной работе показана значительная вариабельность назначения различных медикаментозных средств в пределах Российской Федерации (см. табл. 2, 3).

Бронхолитические препараты — группа широко применяемых лекарственных средств, целесообразность длительного назначения которых при МВ дискуссионна. Необходимость применения бронхолитических препаратов при обратимой бронхиальной обструкции (с развитием бронхиальной астмы или без таковой) и перед ингаляциями раздражающих муколитических препаратов и АБП в случае гиперреактивности бронхов не вызывает сомнений. Использование бронхолитических препаратов также обосновано у пациентов с субъективным ощущением уменьшения одышки после их ингаляции [16]. Несмотря на результаты исследований, посвященных эффективности коротко- и длительно действующих β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов, по мнению консенсуса американских специалистов, в настоящее время данных для рекомендаций по длительному использованию бронхолитических препаратов недостаточно [17]. Парадокс в том, что именно в США, где был создан этот документ, применение бронходилататоров составляет 96,1 %. Вряд ли это говорит о недоверии американских врачей «на местах» к национальным согласительным документам. Скорее всего, значительная доля этого вида терапии в лечении больных МВ обусловлена как высокой клинической оценкой ее эффективности, так и интуитивным и симптоматическим назначением бронхолитических препаратов по мере взросления общей популяции больных (в США доля пациентов старше 18 лет составляет > 50 %) и нарастания бронхиальной обструкции с возрастом. В меньшей степени, чем в США, однако достаточно часто бронходилататоры применяют

ся и в Европе. Если исключить редкое использование их в Словении (12,4 %), и чрезвычайно частое — в Македонии (95,3 %), то в большинстве стран Европы применение бронхолитических препаратов составляет около 50 % (от 41,6 % — в Нидерландах до 89,1 % — в Австрии); в США назначение препаратов этой группы колеблется от 66,5 до 100 %. Так же высока неоднородность назначения бронхолитических препаратов в России — от 25 % в Брянской области до 100 % — в Томской области; средние показатели приближаются к таковым в Европе.

Почему же назначение бронходилататоров в Европе, центрах США и субъектах РФ настолько различается? В Европе отчасти это можно объяснить различиями как в системах здравоохранения в европейских странах, так и в уровне помощи больным МВ в Западной и Восточной Европе. Но при существовании в каждой стране единых согласительных документов, как в США и России, такой разброс кажется удивительным.

Наверное, ответ в следующем: несмотря на международные и национальные рекомендации, руководства и консенсусы, назначение бронхолитической терапии находится в фокусе личного опыта врача или традиционно применяемой терапии в конкретном государстве или центре МВ. Доказательством служит ситуация в двух похожих во многом республиках — Словении и Македонии, в которых продемонстрированы минимальные и максимальные цифры по применению бронходилататоров в Европе. Что касается России, то здесь ситуацию обобщает мнение *И.К.Ашеровой* (Ярославский центр муковисцидоза; ГБУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1»), которая объясняет меньшее, чем в Европе, назначение бронходилататоров в своем центре следующим образом: «Наша тактика базируется на использовании бронхолитических препаратов только у пациентов с обратимым компонентом обструкции или у тех больных, которые испытывают субъективное улучшение бронхиальной проходимости после ингаляции β -агониста короткого действия» [18].

Говоря о согласительных документах, примечательна высокая доля назначения бронхолитических препаратов в США при отсутствии у ведущих американских специалистов четкого мнения о необходимости их постоянного применения, что отражено в американском согласительном документе [17]. В России же, наоборот, в клинических рекомендациях Союза педиатров и Национальном консенсусе по МВ практически не ограничивается применение этого вида терапии, однако назначение ее существенно ниже, чем в США и не является общепринятым (что еще раз подтверждает мнение *И.К.Ашеровой*) [19, 20].

ИГКС. Противовоспалительное действие иГКС является основным в лечении бронхиальной астмы. Направленные на эозинофильное воспаление и назначаемые почти на всех этапах ступенчатой терапии бронхиальной астмы, иГКС заняли основную нишу в лечении этой социально значимой нозологии орга-

нов дыхания [21]. Логично, что сопутствующая бронхиальная астма — единственное абсолютное показание для назначения иГКС при МВ.

Место иГКС в лечении МВ без бронхиальной астмы напоминает их роль в терапии хронической обструктивной болезни легких, где эти лекарственные средства не рекомендованы для рутинной терапии большинства больных. Причиной этому является доминирование нейтрофильно-макрофагального типа воспаления при МВ, и соответственно — отсутствие точки приложения для иГКС. Несмотря на результаты некоторых исследований, в которых показаны положительные эффекты иГКС в снижении маркеров воспаления и ряда других показателей, мнение международных согласительных документов едино: иГКС для рутинной терапии МВ не рекомендованы, а если терапия ими еще проводится, то их отмена возможна, целесообразна и безопасна [16, 17]. В связи с этим в большинстве национальных и общеевропейском регистрах терапия иГКС не представлена. При этом необходимо отметить, что она фиксировалась еще в европейском Регистре (2003), составляя в то время 42,6 % от числа заполненных больных (18,5 %). Отсутствие существенной доказательной базы и формирование общего мнения соответственно привели к исключению этой группы препаратов из европейского Регистра.

В самом масштабном по числу фиксированных показателей Регистре США доля назначаемых иГКС составляет 43,8 %. При этом указывается, что эта терапия не рекомендована американским консенсусом. Такой шаг, предпринятый американцами, вероятно, обусловлен попыткой привлечения внимания врачей-специалистов к чрезмерному применению препаратов нереконмендованной группы. Доля применения иГКС также высока в Ирландии, где она составляет 31,6 % среди пациентов старше 18 лет.

В России использование иГКС в 2 раза ниже, чем в США, но при этом национальные согласительные документы менее категоричны в отношении иГКС, чем европейские и американские. Различное их применение в регионах нашей страны, по аналогии с бронхолитическими препаратами, вероятно, зависит от личного опыта врача и стратегии ведения МВ в определенном центре и регионе. При этом кроме целенаправленной позиции назначения иГКС как противовоспалительных средств, одной из причин назначения этих препаратов, возможно, является следующее: иГКС присутствуют во многих современных препаратах в комбинации с длительно действующими бронхолитическими препаратами. Возможно, попытка назначения длительно действующего бронходилататора в удобной ингаляционной форме автоматически влечет за собой применение иГКС.

СГКС. Безусловно, одним из поводов назначения иГКС является стремление уменьшить системные побочные явления, связанные с приемом сГКС. Сильнейшее противовоспалительное действие ГКС нашло отражение в их применении при МВ. Несмотря на ряд исследований за рубежом и в нашей

стране, по результатам которых продемонстрирована эффективность сГКС как при длительном приеме внутрь, так и курсами парентерально, международными документами их рутинное использование не рекомендовано [16, 17]. Причинами таких ограничений является недостаточная доказательная база их использования и тяжелые побочные явления терапии ГКС. Несмотря на успешное применение сГКС в клинической практике, единственным очевидным, не вызывающим сомнений показанием к назначению сГКС является развитие аллергического бронхолегочного аспергиллеза. Единодушное международное мнение о нецелесообразности рутинного использования сГКС определило отсутствие этой группы препаратов в некоторых национальных (включая даже максимально информативный Регистр США) и общеевропейском регистрах. В последнем терапия сГКС фиксировалась однажды (2003). При этом в Регистре Франции представлены сведения о том, что в 2013 г. 13,4 % больных использовали в лечении оральные ГКС, а в австралийском Регистре этого же года — 5,9 % детей и 9,6 % взрослых соответственно.

Более либеральное отношение и широкие показания к применению ГКС в отечественных клинических рекомендациях определило включение данной терапии в национальный Регистр. В России (2014) доля больных, принимающих сГКС энтерально и парентерально, составила 5,5 %, что почти в 2 раза ниже, чем среди больных во Франции. Данные, представленные по России, Франции и Австралии, а также высокая доля применения сГКС-терапии в европейском Регистре (2003) (83,0 % — от заполненных и 2,9 % — от общего числа больных), говорят о существенной роли противовоспалительного лечения сГКС в настоящее время. Однако несмотря на недостаточную доказательную базу по сГКС, целесообразно было бы их вновь включить в общеевропейский Регистр.

Следует отметить, что в работах специалистов Российского центра муковисцидоза Л.В.Передерко, Н.И.Каприанова, А.Л.Пухальского показано, что длительное применение ГКС в терапии МВ оказывает выраженный клинко-функциональный эффект. При этом показано, что антифибротическим действием обладают только альтернирующие короткие курсы преднизолона в дозах 0,3–0,5 мг / кг, что подтвердилось снижением до нормы уровня сывороточного цитокина трансформирующего фактора роста- β_1 без побочных эффектов и осложнений, характерных для терапии высокими дозами ГКС [8].

Макролиды. Если противовоспалительный эффект сГКС зачастую очевиден сразу при их назначении, то лечение субингибирующими дозами макролидов имеет более стратегический характер и направлено на поддержание длительного противовоспалительного эффекта. Показанием для назначения препаратов этой группы является хроническая синегнойная инфекция, а точка приложения — влияние на хемотаксис нейтрофилов, синтез провоспалительных цитокинов, формирование биофильма и способность

АБП проникать внутрь *Pseudomonas aeruginosa* [6]. Несмотря на положительную оценку данного вида терапии в зарубежных и отечественных согласительных документах, реальное использование макролидов (азитромицина) имеет значительные различия в странах Европы: от 6,2 % — в Словении до 90,5 % — в Украине. Такая же ситуация в регионах России: от 1,9 % — в Чувашии до 83,3 % — в Тульской области.

В чем же причина такого неоднородного применения макролидов? Кроме личного опыта врача и профессиональной приверженности какому-либо виду терапии (по аналогии с назначением бронходилататоров, иГКС и сГКС), в отношении макролидов можно выделить еще две причины таких кардинальных различий в их применении, первая из которых вытекает из показаний к этому лечению, т. е. наличие хронической синегнойной инфекции, поэтому вполне логично, что они должны назначаться чаще в тех странах и регионах, где число инфицированных синегнойной палочкой больных выше. Вероятно, это определяет и более широкое применение их в США, где доля синегнойной инфекции выше, чем в Европе. В России, несмотря на широчайший разброс между регионами, частота применения макролидов совпадает с долей больных, инфицированных *P. aeruginosa*, и составляет > 30 %. Следует отметить, что внедрению макролидов в терапевтическую практику в стране способствовали исследования, проведенные в ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН (Москва) [6].

По мнению И.К.Ашеровой, дополнительной, а в ряде случаев и основной причиной ограничения использования препаратов этой группы является их «низкая комплаентность в связи с отсутствием быстрого, положительного, субъективно ощутимого эффекта» [18]. И последней возможной причиной, которая может повлиять на снижение их применения, — это несовместимость макролидов с лекарственными препаратами некоторых классов. К примеру, в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России у нескольких пациентов пришлось отменить кларитромицин в связи с назначением более важного с клинической точки зрения препарата для контроля сердечного ритма — кораксана (ивабрадина). Не рекомендуется прием макролидов с рядом антимикотических средств, антацидными препаратами, гепарином. Данные ситуации наблюдались в детской практике научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН.

Муколитические препараты. К средствам, необходимость применения которых не вызывает сомнения, относятся ингаляционные муколитические препараты. Применение муколитических препаратов, воздействующих на ключевую точку патогенеза при МВ — вязкую обезвоженную мокроту, имеет высокую степень доказательности. Данные препараты, к которым относятся дорназа альфа и гипертонический раствор натрия хлорида, включены в международные и национальные рекомендации и широко применяются во всех странах [11, 16, 17, 19, 20].

Более чем 20-летнее применение в мире дорназы альфа при МВ продиктовано убедительными доказательствами ее эффективности. Положительное влияние на непосредственные ключевые точки — вязкость мокроты, уровень провоспалительных цитокинов, функцию легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду), время, свободное от обострений, количество пропущенных дней по работе и / или учебе, объем вынужденной антибактериальной терапии и т. д. доказано по результатам большого числа мультицентровых международных краткосрочных и долгосрочных исследований [7]. Кроме этого, в ряде исследований увеличение выживаемости больных за последние четверть века связывается именно с применением в лечении дорназы альфа [22].

В России применение дорназы альфа заметно выше, чем в остальных странах Европы. Высокое доверие врачей и пациентов связано с результатами исследований эффективности препарата в мире и в России [7].

Кроме того, вероятной причиной таких высоких показателей является возможность получения дорназы альфа по федеральной программе «Семь нозологий». Необходимо отметить, что среди всех ингаляционных препаратов дорназа альфа наиболее однородно (66,7–100 %) назначается во всех регионах нашей страны, составляя в среднем 92,8 %. По данным Регистра (2014), в США дорназа альфа назначается почти так же часто, как и в России (86,0 %) и почти в 2 раза чаще, чем во Франции, Великобритании и Австралии.

Несколько другим механизмом улучшения реологических свойств мокроты обладает гипертонический раствор натрия хлорида, представляющий собой гипертонический раствор и являющийся регидрантом [23]. Стремительное внедрение этого вида лечения произошло и происходит в мире в последние 5–15 лет, поэтому еще в общеевропейском Регистре (2003) данный препарат не упоминался. Относительная «новизна» гипертонического раствора является возможной причиной весьма неоднородного применения его в регионах нашей страны — от 7,7 до 83,3 %. Эта же причина, вероятно, определяет очень большую разницу в применении солевого раствора среди европейских государств в Регистре (2013). Среди лидеров по использованию гипертонического раствора доминируют страны Восточной Европы (Словения — 97,5 %, Украина — 96,2 %, Латвия — 94,5 %, Молдова — 80,3 %, Сербия — 79,2 %). Возможной причиной может быть относительно высокая стоимость дорназы альфа и в этих странах использование гипертонического раствора является единственной возможностью получать адекватную отхаркивающую ингаляционную терапию (например, Украина, где Пульмозим (дорназа альфа) на сегодняшний день не зарегистрирован). Логичное предположение о том, что в социально более развитых странах чаще применяется дорназа альфа, а в менее развитых — солевой раствор, подтверждается не в полной мере. Так, в некоторых государствах Вос-

точной Европы частота применения солевого раствора достаточно низкая и в Македонии составляет 15,3 %, в Словакии — 7,4 %, в Чехии — 20,1 %. При этом во Франции данный показатель составляет 4,5 %, несколько выше — в Великобритании (22,9 %) и Нидерландах (23,9 %).

Таким образом, даже при наличии тенденции более частого применения солевого раствора в странах, где лекарственное обеспечение дорназой альфа затруднительно, очевидно, что четкого логичного объяснения различного его применения в странах Европы нет. При анализе собственных данных и данных европейского Регистра (2013) выделены страны, где чаще применяется и дорназа альфа, и солевой раствор. К ним относятся Россия, Бельгия, Израиль, Румыния. Страной с высокой долей комбинированной ингаляционной отхаркивающей терапии является США. Применение дорназы альфа в 86,0 % и солевого раствора в 65,7 % случаев убедительно говорит о том, что как минимум 50 % больных МВ в США использует и тот, и другой препарат, что значительно превосходит показатели Великобритании, Франции и других развитых в отношении МВ стран Европы. Схожие по плотности назначения обоих отхаркивающих средств данные с таковыми в США продемонстрированы в большинстве регионов России.

Можно утверждать, что комбинация солевого раствора и дорназы альфа в России и США ингалируется чаще, чем в большинстве стран Европы. К тому же высокая доля назначения солевого раствора в США может являться одной из возможных причин высокой доли применения в США бронхолитических препаратов, которые уже обсуждались.

Внутривенные АБП. Системное применение АБП являлось основным лечением бронхолегочной инфекции в течение 50 лет с момента описания МВ. Появившиеся в 1980–90-е годы ингаляционные АБП, имея определенные преимущества перед системными, сразу заняли определенную нишу в лечении больных МВ. Топическое действие, простота в использовании, минимальный системный эффект ингаляционных АБП снизили применение системной антибактериальной терапии [24].

В европейском Регистре (2013) отражена только терапия ингаляционными АБП. Внутривенная терапия отражена в Регистре Великобритании, где в 2014 г. ее объем составил 47,0 %, что несколько ниже российских данных (62,3 %). Среди европейских стран, в которых представлены национальные регистры, необходимо выделить Ирландию, где в 2014 г. доля больных, получающих внутривенную терапию, составила 26,3 %, и Францию (аналогичная доля в 2013 г. — 32 %).

В целом примерно у $\frac{2}{3}$ больных МВ в России в 2014 г. проведен как минимум 1 курс внутривенной терапии, что выше европейских показателей. Вероятно, такие высокие цифры отчасти обусловлены традиционно принятой в нашей стране направленностью на стационарное лечение, что влечет за собой проведение курса внутривенной антибактериальной терапии. Второй, возможно, более весомой

причиной является недостаточно развитые по сравнению с западными странами мероприятия, направленные на предупреждение обострений заболевания, такие как регулярное проведение кинезитерапии, мощная ингаляционная антибактериальная терапия, низкий нутритивный статус российских больных. Дополнительными причинами высокой доли внутривенной антибактериальной терапии в нашей стране является более тяжелое бронхолегочное поражение, в т. ч. обусловленное инфицированием респираторного тракта не только *P. aeruginosa*, но и более агрессивными микроорганизмами, такими как *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter spp.* Такой характер инфицирования дыхательных путей связан с недостатками организации лечения МВ в России, когда почти 100 % пациентов из большинства регионов госпитализируются ежегодно в плановом порядке (например, для ежегодного обследования или оформления инвалидности) в клиники федеральных учреждений — ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России или региональные стационары, что повышает риск внутрибольничной инфекции.

В отличие от других лекарственных средств, использование внутривенных АБП в регионах страны достаточно равномерное. Однако в некоторых регионах, к которым относятся Москва и Московская область, объем данной терапии составляет 39,6 и 32,9 % соответственно, что примерно в 2 раза ниже общероссийских данных и сопоставим с показателями европейских стран. Разумеется, эти цифры не случайны, они являются следствием организации ведения больных в московских центрах МВ, условия в которых максимально приближены к европейским стандартам.

Ингаляционные АБП. В рамках современной модели ведения больного с хронической синегнойной инфекцией ингаляционная антибактериальная терапия занимает ведущее место [16, 17, 19, 24]. Основным показанием к назначению данной терапии является хроническая инфекция, интермиттирующий высев и эрадикация *P. aeruginosa*. Тем самым неравномерное назначение препаратов данной группы в нашей стране и других государствах зависит прежде всего от доли синегнойной инфекции в тех или иных регионах и странах (по аналогии с назначением макролидов). Увеличивающаяся доля *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *B. cepacia complex* также влияет на общие цифры, т. к. при этих инфекциях, безусловно, также требуется лечение ингаляционными АБП. Другим важнейшим обстоятельством, влияющим на неоднородность показателей, является доступность в различных регионах дорогостоящих ингаляционных форм тобрамицина и колестиметата натрия.

Несмотря на относительно неравномерное применение ингаляционных АБП в России, средние показатели по стране (41,3 %) соотносятся с европейскими данными (2013), где в большинстве стран таковые составляют 35–55 %.

В национальных Регистрах США и Великобритании демонстрируются намного более высокие цифры применения ингаляционных АБП, чем в других странах. Однако эти данные представлены только для больных с хронической синегнойной инфекцией, что логично повышает показатели (см. табл. 4). В других национальных регистрах, в частности Франции и Австралии, принцип представления данных аналогичен общеевропейскому и российскому Регистрам. Расчет доли осуществляется к общему числу пациентов, что определило показатели, схожие с европейскими и российскими, — 38,6 и 49,8 % для Франции и Австралии соответственно [25].

Если в общеевропейском и российском Регистрах представлена только доля больных, ингалирующих АБП > 3 мес. в году, то в национальных Регистрах США, Великобритании и Франции представлена также структура и доля конкретных АБП. Интересно, что в европейских странах наряду с тобрамицином и азтреонамом широко применяются препараты колистина, в то время как в США его доля значительно ниже. Приходится сожалеть, что в России ингаляционная форма азтреонама не зарегистрирована.

Панкреатические ферменты. Заместительная терапия панкреатическими ферментами в лечении МВ, безусловно, является одной из основных. Показания к их назначению — панкреатическая недостаточность. Панкреатические ферменты — самая назначаемая терапия у больных МВ в России, доля которой составляет в общем по стране 93,3 %. Тотальное, 100%-ное применение продемонстрировано в 12 из 30 регионов, включенных в Регистр. Россия наряду со странами Восточной Европы является одним из лидеров по применению этого вида терапии и значительно (на 5–15 %) превосходит таковое в Нидерландах, Франции, Великобритании и Бельгии. Парадокс данных показателей в том, что именно в нашей стране усилиями последних лет стала очевидна большая частота «мягких» генотипов / фенотипов заболевания, сопровождающихся сохранением нормальной функции поджелудочной железы, что должно определять не большую, а наоборот, меньшую частоту назначения панкреатических ферментов по сравнению с западными странами [26].

Почему же в нашей стране назначение данного вида терапии не соотносится с реальной частотой панкреатической недостаточности? Вероятно, ответ заключается в том, что во многих центрах и федеральных клиниках зачастую при диагностике МВ функция поджелудочной железы определяется как панкреатическая недостаточность, а диагноз формулируется как смешанная легочно-кишечная форма, что, конечно же, в ряде случаев приводит к абсолютно неверному и длительному назначению панкреатических ферментов. Усугубляет данную ситуацию чрезвычайно низкая в нашей стране частота обследования пациентов на содержание фекальной эластазы-1, отсутствие анализа трехдневного стула, низкий охват генетическим исследованием и / или невозможность клинической оценки его результатов. По опыту ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА

России, при назначении терапии панкреатическими ферментами многие врачи руководствуются не столько клинико-лабораторным статусом поджелудочной железы, сколько физическим развитием больного, показателями его роста, массы тела и индекса массы тела. Порочность этой практики в том, что в ряде случаев лечение низкого нутритивного статуса больного проводится все возрастающими дозами панкреатических ферментов вместо значительного увеличения общей калорийности питания и другой коррекции диеты, а также лечения других осложнений, например со стороны гепатобилиарной системы.

УДХК. Если панкреатические ферменты отечественными специалистами назначаются всего лишь несколько чаще, чем западноевропейскими, то использование УДХК в России в несколько раз выше, чем в развитых странах Европы. Так, по данным общеевропейского Регистра (2013), доля пациентов, которым назначена эта терапия, во Франции составила 32,5 %, в Великобритании – 20,9 %, в Бельгии – 21,6 %, в Дании – 21,5 %, в Италии – 26,7 %. Словом, в России очевидно чрезмерное высокое применение УДХК. Такая же ситуация складывается в некоторых странах Восточной Европы, а в Украине и Молдове данное лечение почти тотальное и составляет, как и в России, > 90 %.

При поражении гепатобилиарной системы у больного МВ УДХК считается единственным этиотропным лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность и безопасность при длительном применении даже у детей первого года жизни. Применение УДХК оказывает положительное влияние на активность ферментов печени, ее секреторную функцию, билиарный дренаж, гистологию и соотношение незаменимых жирных кислот, уменьшает литогенность желчи, предотвращает бактериальную транслокацию и развитие эндотоксемии. Кроме того, при длительном применении УДХК задерживается прогрессирование цирротических изменений и даже частично восстанавливаются участки фокального билиарного цирроза [27–29], однако достоверные данные о снижении смертности и необходимости трансплантации печени при приеме УДХК отсутствуют [30].

Ранняя диагностика и адекватная терапия поражений печени у больных МВ приобретает особую актуальность, т. к. в ряде работ указано на обратимый характер (на фоне лечения) таких изменений, как жировой гепатоз и холестаз. Вместе с тем клинические и лабораторные признаки поражения печени при МВ появляются поздно, как правило, лишь при далеко зашедшей стадии цирроза. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению поражения печени при МВ, для подтверждения наличия осложнения со стороны печени необходимо иметь сочетание выраженных клинических изменений и / или лабораторных и / или инструментальных методов исследования [31, 32]. Отечественные рекомендации направлены на профилактическое / доклиническое лечение поражений печени [11, 18],

т. к. те или иные признаки поражения гепатобилиарной системы могут быть выявлены практически у всех (до 90 %) больных МВ детей (Капустина Т.Ю., 2001) [33]. Очевидно, более прицельная оценка назначения УДХК и необходимость пересмотра и конкретизации рекомендаций продиктованы выявленным диссонансом между отечественными и западноевропейскими данными. Именно поэтому в настоящее время инициировано международное многоцентровое исследование с участием специалистов из России, Италии, Швеции и Австралии по изучению влияния терапии УДХК на тяжесть течения поражения печени и частоту развития цирроза.

Жирорастворимые витамины. Во всех международных рекомендациях и отечественных руководствах по МВ прописано, что все больные МВ с панкреатической недостаточностью ежедневно должны получать дополнительно жирорастворимые витамины (А, Д, Е и К) и β -каротин, а пациентам с сохранной функцией поджелудочной железы обязательно дополнительно назначается витамин Е [11, 31]. Тем не менее данные Регистра свидетельствуют о том, что только 78,3 % взрослых больных МВ получают витаминотерапию, что свидетельствует о недостаточном понимании врачами в регионах да и самими больными и их родителями важности данной терапии.

В завершение обсуждения следует отметить, что неоднородное применение той или иной терапии отмечено также и в США. Кроме упомянутых бронхолитических препаратов, дорназа альфа назначается в 42,2–100 %, ингаляционный тобрамицин – в 28,0–100 %, гипертонический раствор натрия хлорида – в 6,7–97,1 %, азитромицин – в 17,6–100 % случаев.

Отличия в объеме проводимой терапии между детьми и взрослыми определяются более глубоким снижением респираторной функции, высокой долей грамотициательной инфекции и большей частотой осложнений среди пациентов старше 18 лет. Доминирование в клинической картине непрерывно рецидивирующего поражения легких у взрослых больных диктует более частое назначение бронхолитических препаратов, АБП и ГКС. С другой стороны, меньшая частота применения панкреатических ферментов среди взрослых, безусловно, связана с более высокой распространенностью среди них преимущественно легочной формы заболевания

Таблица 6
Сравнение ингаляционной терапии между США
и странами Западной Европы

Table 6
Comparison of inhaled therapy in CF patients in USA
and the Western Europe

Терапия	США	Западная Европа
Дорназа альфа	Более частое	Менее частое
Гипертонический раствор натрия хлорида	Более частое	Менее частое
Бронходилататоры	Более частое	Менее частое
Тобрамицин	Более частое	Менее частое
Колистин	Менее частое	Более частое

вследствие большего числа «мягких» генотипов. Этим же можно объяснить и меньшее назначение УДХК у взрослых больных [34].

В данной работе не только продемонстрированы особенности медикаментозной терапии МВ в России по сравнению с европейскими странами, но и выявлены очевидные различия в назначении некоторых лекарственных средств между США и странами Западной Европы. Эти различия представлены в табл. 6.

Ограничения исследования

Исследование на основе Регистра имеет те же ограничения, которые обсуждались в работах по генетической характеристике и микробиологическому профилю российских больных МВ [26]. Прежде всего, это отсутствие детализации в самой структуре заполняемых данных — не отражены названия конкретных используемых препаратов в каждом разделе (исключением является дорназа альфа, представленная одним оригинальным препаратом), не отражены дозы и продолжительность лечения. По сравнению с некоторыми национальными регистрами данные российского Регистра выглядят более скудно — не отражены патогенетическое лечение, противовоспалительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, таблетированными отхаркивающими, антисекреторными препаратами и рядом других. В сравнении с данными других национальных регистров не всегда ясно, какая продолжительность терапии для обозначения ее как постоянной считается пограничной, что затрудняет объективное сопоставление данных.

Заключение

Впервые в России проведена оценка медикаментозной терапии больных МВ по данным национального Регистра.

Среди особенностей терапии российских больных по сравнению с европейскими можно выделить высокую долю назначения панкреатических ферментов, УДХК, дорназы альфа. По сравнению со странами Западной Европы чаще назначаются ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида и внутривенная антибактериальная терапия. По сравнению с США чаще назначаются панкреатические ферменты, реже — бронходилататоры, гипертонический раствор натрия хлорида и ингаляционные АБП.

Среди причин неоднородного назначения тех или иных лекарственных средств в различных субъектах РФ можно выделить объективные и субъективные факторы. К первым можно отнести разную степень тяжести больных в регионах, включая неодинаковый микробиологический статус пациентов, наличие или отсутствие некоторых дорогостоящих препаратов, неразвитость амбулаторного звена; ко вторым — личный опыт врача и традиционно принятые программы лечения в конкретном регионе.

Развитие Регистра в будущем следует планировать в виде расширения спектра показателей. Прежде всего, очевидна необходимость в более подробном отражении конкретных лекарственных форм (МНН), доз и продолжительности лечения. Среди организационных аспектов, вероятно, необходимо учитывать объем проведения терапии в стационарных или амбулаторных условиях. В дальнейшем можно ожидать, что более подробная оценка медикаментозного лечения больных МВ в России даст возможность оптимизировать алгоритмы ведения пациентов и организацию помощи.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

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

Литература

1. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508.
2. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
3. Сироткин Е.А. Муковисцидоз: диагностика, клинико-генетическая характеристика, региональные особенности, патогенез, медицинские и социальные проблемы, профилактика: Дисс. ... д-ра мед. наук. Саратов; 1999.
4. Романенко Н.И. Дифференцированный подход к лечению и реабилитации детей с муковисцидозом в Сибирском регионе: Дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2007.
5. Ашерова И.К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных муковисцидозом на основе совершенствования междисциплинарной медицинской помощи: Дисс. ... д-ра мед. наук. Москва; 2012.
6. Радионович А.М. Клиническое значение длительного применения субтерапевтических доз макролидов при хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004.
7. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении хронического бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004.
8. Передерко Л.В. Глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства в длительной терапии муковисцидоза у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2007.
9. Амелина Е.Л. Муковисцидоз взрослых: тактика амбулаторного ведения, выживаемость и качество жизни: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2000.
10. Цыганок А.В. Оптимизация диагностики и лечения муковисцидоза у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2012.
11. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика; 2014.
12. Кондратьева Е.И. Инновационные методы терапии муковисцидоза. *Врач*. 2016; 2: 77–81.

13. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2014. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland; 2015. <http://www.cff.org>
14. UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2014. Cystic Fibrosis Trust; 2015. <http://www.cfftrust.org.uk>
15. ECFS Patient Registry. Annual Data Report 2013. <http://www.ecfs.eu>
16. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cystic. Fibrosis*. 2009; 8 (5): 295–315.
17. Mogayzel P.J. Jr., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 680–689.
18. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 3: 96–100.
19. Баранов А.А., Баранова-Намазова Л.С., Симонова О.И. и др. Современные представления о диагностике и лечении больных с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 589–604.
20. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Ингаляционная терапия». *Вопросы современной терапии*. 2014; 13 (6): 89–95.
21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA. 2010.
22. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. *Терапевтический архив*. 2012; 3: 54–58.
23. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240.
24. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия». *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2014; 93 (4): 107–112.
25. Cystic Fibrosis in Australia 2013. 16th Annual Report Australian Cystic Fibrosis Data Registry. <http://www.cystic-fibrosis.org.au>
26. Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В. и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным национального Регистра (2014). *Пульмонология*. 2016; 26 (2): 133–151.
27. Siano M., De Gregorio F., Boggia B. et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42: 428–431.
28. Lamireau T., Monnereau S., Martin S. et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J. Hepatol.* 2004; 41: 920–925.
29. Kappler M., Espach C., Schweiger-Kabesch A. et al. Ursodeoxycholic Acid Therapy in Cystic Fibrosis Liver Disease. A Retrospective Long-term Follow-up Case-Control Study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36 (3): 266–273.
30. Cheng K., Ashby D., Smyth R. Ursodeoxycholic acid for Cystic Fibrosis-related liver disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (12): CD000222. DOI: 10.1002/14651858.CD000222.pub3.
31. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cystic. Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): S23–S42.
32. Debray D., Kelly D., Houwen R. et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (2): S29–36.
33. Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2001.
34. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года. *Consillium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59.

Поступила 12.09.16
УДК 616.24-003-004

References

1. Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V. et al. Change in life expectancy of cystic fibrosis patients living in Moscow and a relationship with the treatment: a retrospective analysis (1993 – 2013). *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508 (in Russia).
2. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: development of the National Register. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2014; 93 (4): 44–55 (in Russia).
3. Sirotkin E.A. Cystic fibrosis: diagnosis, clinical and molecular characterization, local features, pathogenesis, medical and social problems, and prevention: Diss. Saratov; 1999 (in Russia).
4. Romanenko N.I. Differential approach to treatment and rehabilitation of children with cystic fibrosis in Siberian region: Diss. Novosibirsk; 2007 (in Russia).
5. Asherova I.K. Severity attenuation, improvement in survival and quality of life of cystic fibrosis patients using interdisciplinary medical care: Diss. Moscow; 2012 (in Russia).
6. Radionovich A.M. Clinical significance of long-term treatment with suboptimal doses of macrolides in patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: Diss. Moscow; 2004 (in Russia).
7. Voronkova A.Yu. Clinical efficacy and safety of dornase alfa in cystic fibrosis children with chronic airway disease: Diss. Moscow; 2004 (in Russia).
8. Perederko L.V. Corticosteroids and non-steroid anti-inflammatory agents in long-term therapy of cystic fibrosis in children: Diss. Moscow; 2007 (in Russia).
9. Amelina E.L. Cystic fibrosis in adults: outpatient management, survival and quality of life: Diss. Moscow; 2000 (in Russia).
10. Tsyganok A.V. Improvement in diagnosis and treatment of cystic fibrosis in children: Diss. Moscow; 2012 (in Russia).
11. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika; 2014 (in Russia).
12. Kondrat'eva E.I. Innovative methods in treatment of cystic fibrosis. *Vrach*. 2016; 2: 77–81 (in Russia).
13. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2014. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland; 2015. <http://www.cff.org>
14. UK Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2014. Cystic Fibrosis Trust; 2015. <http://www.cfftrust.org.uk>
15. ECFS Patient Registry. Annual Data Report 2013. <http://www.ecfs.eu>
16. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients

- with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cystic Fibrosis*. 2009; 8 (5): 295–315.
17. Mogayzel P. J. Jr., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 680–689.
18. Asherova I.K., Kapranov N.I. A register as a way to improve medical care quality for patients with cystic fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 3: 96–100 (in Russia).
19. Baranov A.A., Baranova-Namazova L.S., Simonova O.I. et al. A current view on diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015; 12 (5): 589–604 (in Russia).
20. Amelina E.L., Asherova I.K., Volkov I.K. et al. A project of the National Consensus on Cystic Fibrosis (definition, diagnostic criteria, therapy). The chapter "Inhaled Therapy". *Voprosy sovremennoy terapii*. 2014; 13 (6): 89–95 (in Russia).
21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA. 2010.
22. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. Cystic fibrosis in adults: increased survival of patients in Moscow and the Moscow region. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 3: 54–58 (in Russia).
23. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240.
24. Amelina E.L., Asherova I.K., Volkov I.K. et al. A project of the National Consensus on Cystic Fibrosis (definition, diagnostic criteria, therapy). The chapter "Antibacterial therapy". *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 107–112 (in Russia).
25. Cystic Fibrosis in Australia 2013. 16th Annual Report Australian Cystic Fibrosis Data Registry. <http://www.cysticfibrosis.org.au>
26. Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Chernyak A.V. et al. Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (2): 133–151 (in Russia).
27. Siano M., De Gregorio F., Boggia B. et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42: 428–431.
28. Lamireau T., Monnereau S., Martin S. et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J. Hepatol.* 2004; 41: 920–925.
29. Kappler M., Espach C., Schweiger-Kabesch A. et al. Ursodeoxycholic Acid Therapy in Cystic Fibrosis Liver Disease. A Retrospective Long-term Follow-up Case-Control Study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36 (3): 266–273.
30. Cheng K., Ashby D., Smyth R. Ursodeoxycholic acid for Cystic Fibrosis-related liver disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (12): CD000222. DOI: 10.1002/14651858.CD000222.pub3.
31. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cystic Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): S23–S42.
32. Debray D., Kelly D., Houwen R. et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (2): S29–36.
33. Kapustina T.Yu. Liver disease and its current treatment in children with cystic fibrosis: Diss. Moscow; 2001 (in Russia).
34. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. Particularities of cystic fibrosis in adults according to the

National Register, 2013. *Consillium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59 (in Russia).

Received September 12, 2016
UDC 616.24-003-004

Информация об авторах

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» ДЗМ города Москвы, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Горина Юлия Викторовна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: yggorinova@yandex.ru

Усачева Мария Валерьевна – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Ревель-Муроз Наталья Петровна – к. м. н., зав. отделением пульмонологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; тел.: (351) 749-37-95; e-mail: natrem@mail.ru

Романенко Наталья Ивановна – к. м. н., зав. педиатрическим отделением ГБУЗ НО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (3832) 23-16-94; e-mail: cfcenter@ngs.ru

Рыбалкина Марина Георгиевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3532) 56-00-19; e-mail: rybalkina_marina80@mail.ru

Сафонова Татьяна Ивановна – зав. пульмонологическим отделением БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 37-30-68; e-mail: tatyanasafonova66@mail.ru

Сазук Наталья Анатольевна – зав. пульмонологическим отделением БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница»; тел.: (3466) 49-26-51; e-mail: SatsukNA@odbhmao.ru

Сергиенко Диана Фикретовна – д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: (8512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru

Сероклинов Валерий Николаевич – к. м. н., доцент кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и первичной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3852) 55-99-20; e-mail: v.seroklinov@mail.ru

Симанова Татьяна Владимировна – к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением БУЗ Удмуртской Республики «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»; тел.: (3412) 76-28-43; e-mail: tatyana_simanova@mail.ru

Симонова Ольга Игоревна – д. м. н., зав. отделением пульмонологии и аллергологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru

Скачкова Маргарита Александровна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3532) 56-00-19; e-mail: skachkova.margarita@mail.ru

Смирнова Вера Владимировна – к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением ГБУ Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В.Дмитриевой»; тел.: (4912) 36-32-95; e-mail: mbe11966@mail.ru

Смирнова Ирина Ивановна – врач-педиатр ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАН; тел.: (3822) 53-36-25; e-mail: barbarian@vtomske.ru

Стародубцева Оксана Ивановна – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики; тел.: (3412) 46-55-80; e-mail: staroduboksan@mail.ru

Шашкевич Татьяна Вадимовна – зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ «Брянская областная детская больница»; тел.: (4832) 41-75-92; e-mail: tanyadoc74@yandex.ru

Степаненко Татьяна Александровна – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением № 2 Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: iribaranova@yandex.ru

Томилова Анна Юрьевна – к. м. н., зав. отделением аллергологии и пульмонологии ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА»; тел.: (499) 324-21-89; e-mail: anhen_lily@mail.ru

Филимонова Татьяна Анатольевна – к. м. н., врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУ Рязанской области «Областная детская кли-

ническая больница имени Н.В.Дмитриевой»; тел.: (4912) 36-32-95; e-mail: t080280f@mail.ru

Филиппова Татьяна Андреевна – врач-пульмонолог отделения пульмонологии Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-48-95; e-mail: filippova_tatyan@bk.ru

Чикунцов Владимир Викторович – к. м. н., ассистент кафедры детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»; тел.: (913) 837-50-27; e-mail: doctorvov@mail.ru

Шабалова Лидия Абрамовна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: shabalova@list.ru

Голубцова Ольга Игоревна – к. м. н., зав. отделением пульмонологии и алергологии БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии; тел.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakkina2007@mail.ru

Шадрина Вера Владиславовна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени акад. Е.А.Вagnera» Минздрава России; тел.: (342) 221-66-05; e-mail: verashadrina@mail.ru

Зоненко Оксана Григорьевна – ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru

Шевлякова Анна Александровна – врач пульмонологического отделения БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 37-30-68; e-mail: aashevlyakova@mail.ru

Шерман Виктория Давидовна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: tovika@yandex.ru

Карчевская Наталья Анатольевна – научный сотрудник лаборатории неинвазивной диагностики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Науменко Жанна Константиновна – старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: naumenko_janna@mail.ru

Бутюгина Ирина Николаевна – врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» ДЗМ города Москвы; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: maxibut2@mail.ru

Грачева Ольга Юрьевна – зав. 2-м пульмонологическим отделением ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» ДЗМ города Москвы; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: golfa65@yandex.ru

Кеворкова Марина Семеновна – аспирант ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: mskevorkova@gmail.com

Яковлева Вера Борисовна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д.Середавина»; тел.: (846) 956-43-11; e-mail: Tulipme@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Author information

Krasovskiy Stanislav Aleksandrovich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department of D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa.krasovsky@mail.ru

Amelina Elena L'vovna, PhD, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Voronkova Anna Yur'evna, PhD, Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Kondrat'eva Elena Ivanovna, MD, Professor, Principal Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@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

Gorinova Yuliya Viktorovna, PhD, Senior Researcher at Division of Pulmonology and Allergy, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Usacheva Mariya Valer'evna, Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Revel'-Muroz Natal'ya Petrovna, PhD, Head of Department of Pulmonology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; tel.: (351) 749-37-95; e-mail: natrem@mail.ru

Romanenko Nataliya Ivanovna, PhD, Head of Pediatric Department of Novosibirsk City Pediatric Emergency Clinical Hospital; tel.: (3832) 23-16-94; e-mail: cfcenter@ngs.ru

Rybalkina Marina Georgievna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Hospital Pediatrics, Orenburg State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3532) 56-00-19; e-mail: rybalkina_marina80@mail.ru.

Safonova Tat'yana Ivanovna, Head of Pulmonology Department of Omsk Regional Pediatric Clinical Hospital; tel.: (3812) 37-30-68; e-mail: tatyana-safonova66@mail.ru

Satsuk Natal'ya Anatol'evna, Head of Pulmonology Department at Nizhnevartovsk District Pediatric Clinical Hospital, Khanty Mansiysk – Yugra autonomous district; tel.: (3466) 49-26-51; e-mail: SatsukNA@odbmha.ru

Sergienko Diana Fikretovna, MD, Professor at Department of General Pediatrics, Astrakhan State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru

Seroklinov Valeriy Nikolaevich, PhD, Associate Professor at Department of Pediatrics, Faculty of Postgraduate Physician Training, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3852) 55-99-20; e-mail: v.seroklinov@mail.ru

Simanova Tat'yana Vladimirovna, PhD, Head of Pulmonology Department at Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Udmurtia Republic; tel.: (3412) 76-28-43; e-mail: tatyana_simanova@mail.ru

Simonova Olga Igorevna, MD, Head of Department of Pulmonology and Allergology at Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru

Skachkova Margarita Aleksandrovna, MD, Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics, Orenburg State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8(3532) 56-00-19; e-mail: skachkova.margarita@mail.ru

Smirnova Vera Vladimirovna, PhD, Head of Pulmonology Department at N.V.Dmitrieva Ryazan' Regional Pediatric Clinical Hospital; tel.: (4912) 36-32-95; e-mail: mbe11966@mail.ru

Smirnova Irina Ivanovna, Pediatrician at Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (3822) 53-36-25; e-mail: barbarian@vtomske.ru

Starodubtseva Oksana Ivanovna, PhD, Head of Pulmonology Department at the First Republic Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Udmurtia Republic; tel.: (3412) 46-55-80; e-mail: staroduboksan@mail.ru

Stashkevich Tat'yana Vadimovna, Head of Pulmonology Department at Bryansk Regional Pediatric Hospital; tel.: (4832) 41-75-92; e-mail: tanyadoc74@yandex.ru

Stepanenko Tat'yana Aleksandrovna, PhD, Head of Pulmonology Department at Saint-Petersburg City Multi-Profile Hospital No.2; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru

Baranova Irina Aleksandrovna, MD, Professor at Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-45-20; e-mail: iribaranova@yandex.ru

Tomilova Anna Yur'evna, PhD, Head of Department of Allergology and Pulmonology at Federal Central Pediatric Clinical Hospital of Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 324-21-89; e-mail: anhen_lily@mail.ru

Filimonova Tat'yana Anatol'evna, PhD, Pneumologist at Pulmonology Department at N.V.Dmitrieva Ryazan' Regional Pediatric Clinical Hospital; tel.: (4912) 36-32-95; e-mail: t080280f@mail.ru

Filippova Tat'yana Andreevna, Pneumologist at Department of Pulmonology, Saint-Petersburg City Multi-Profile Hospital No.2; tel.: (812) 338-48-95; e-mail: filippova_tatyan@bk.ru

Chikunov Vladimir Viktorovich, PhD, Assistant Lecturer at Department of Pediatrics, V.F. Voyno-Yasnetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 837-50-27; e-mail: doctorvov@mail.ru

Shabalova Lidiya Abramovna, PhD, Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: shabalova@list.ru

Golubtsova Olga Igorevna, PhD, Head of Division of Pulmonology and Allergy, Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Chuvash Republic; tel.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakkina2007@mail.ru

Shadrina Vera Vladislavovna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Hospital Pediatrics, E.A.Vagner Perm State Medical Academy Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 221-66-05; e-mail: verashadrina@mail.ru

Zonenko Oksana Grigor'evna, Assistant Lecturer at Academician V.A. Tabolin Hospital Pediatrics Department, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru

Shevlyakova Anna Aleksandrovna, Pneumologist at Omsk Regional Pediatric Clinical Hospital; tel.: (3812) 37-30-68; e-mail: aashevlyakova@mail.ru

Sherman Viktoriya Davidovna, PhD, Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: tovika@yandex.ru

Karchevskaya Natal'ya Anatol'evna, Researcher at Laboratory of Non-invasive Diagnostics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Naumenko Zhanna Konstantinovna, PhD, Senior Researcher at 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: naumenko_janna@mail.ru

Butyugina Irina Nikolaevna, Pneumologist at the 2nd Pulmonology Department of D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: maxibut2@mail.ru

Gracheva Olga Yur'evna, Head of the 2nd Pulmonology Department of D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: golfa65@yandex.ru

Kevorkova Marina Semenovna, PhD student at N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: mskevorkova@gmail.com

Yakovleva Vera Borisovna, Pneumologist at Pulmonology Department of V.D.Seredavin Samara State Regional Clinical Hospital; tel.: (846) 956-43-11; e-mail: Tulipme@mail.ru

Kashirskaya Nataliya Yur'evna, MD, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Редкие осложнения терапии муковисцидоза: *Clostridium difficile*-ассоциированный колит

О.В.Кондратенко¹, А.В.Лямин¹, Е.А.Васильева², Е.А.Железнова¹

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

2 – Самарский областной центр по лечению муковисцидоза ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой»: 443079, Самара, ул. Карла Маркса, 165а

Резюме

Цель. Определение группы риска по развитию *Clostridium difficile*-ассоциированного колита. **Материалы и методы.** Проведено исследование 61 образца кала на дисбактериоз кишечника у больных муковисцидозом ($n = 33$). Определен качественный и количественный состав кишечной микрофлоры. В образцах оценена продукция токсинов А и В *C. difficile*. **Результаты.** У 100 % пациентов установлены различные нарушения качественного и количественного состава микрофлоры. Тест на продукцию токсинов А и В *C. difficile* оказался положительным у 5 (15,2 %) больных. **Заключение.** Показано, что данные пациенты могут быть отнесены к группе риска по развитию псевдомембранозного колита. Приведен клинический пример развития *C. difficile*-ассоциированного колита у пациентки с муковисцидозом.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Clostridium difficile*, дисбактериоз, псевдомембранозный колит.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-556-559

Rare complications of therapy of cystic fibrosis: *Clostridium difficile*-associated colitis

O.V.Kondratenko¹, A.V.Lyamin¹, E.A.Vasil'eva², E.A.Zheleznova¹

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

2 – Samara Regional Center on Cystic Fibrosis at N.I.Ivanova' Samara State Pediatric Clinical Hospital No.1: 165a, Karla Marksa str., Samara, 443079, Russia

Summary

The aim of this study was to determine a rate of *Clostridium difficile*-associated colitis in patients with cystic fibrosis (CF). **Methods.** Qualitative and quantitative bacteriological examination with identification of *C. difficile* toxins A and B production was done in 61 intestinal contents samples from CF patients who previously received antibiotics. **Results.** Various disorders of qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora were found in 100% of patients. Testing for *C. difficile* toxins A and B production was positive in 5 (15.2%) of patients. **Conclusion.** These patients could have a high risk of pseudomembranous colitis development.

Key words: cystic fibrosis, *Clostridium difficile*, dysbiosis, pseudomembranous colitis.

Муковисцидоз (МВ) продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. В настоящее время численность пациентов в центрах по лечению МВ возрастает благодаря увеличению продолжительности жизни и введению неонатального скрининга. При этом доказано, что помимо базисной терапии заболевания, немаловажны профилактика и своевременная коррекция возможных осложнений.

Длительно персистирующая инфекция нижних дыхательных путей при МВ и как следствие – необходимость регулярного применения антибактериальных препаратов (АБП) неизбежно ведет за собой изменения в составе кишечной микрофлоры. При нормальной микрофлоре в желудочно-кишечном тракте вырабатываются вещества с антибактериальной активностью (бактериоцины и короткоцепочечные жирные кислоты – молочная, уксусная, масляная), которые предотвращают внедрение патогенных микроорганизмов, избыточный рост и развитие условно-патогенной микрофлоры, обеспечивая достаточный уровень колонизационной резистентности. Наиболее выраженными антагонистическими свойствами среди нормальных обитателей толстой кишки обладают бифидо-

и лактобактерии, энтерококки и кишечная палочка. Дисбиотические изменения в кишечнике, связанные с применением АБП, на фоне имеющегося синдрома мальабсорбции могут привести к избыточному росту патогенной анаэробной микрофлоры, при этом наибольшую опасность представляют токсигенные штаммы *Clostridium difficile*. В свою очередь, чрезмерный рост *C. difficile* приводит к повышенной чувствительности энтероцитов к ее токсинам.

C. difficile является классическим представителем грамположительных спорообразующих облигатно-анаэробных бактерий. Основными факторами патогенности данного микроорганизма являются экзотоксины, характеризующиеся наиболее выраженным прямым цитопатическим и энтеротоксическим эффектами. Известно, что токсин А, стимулируя гуанилатциклазу, повышает секрецию жидкости в просвет кишечника и способствует развитию диареи. Токсин В обладает выраженным цитопатическим действием. Предполагается, что при воздействии токсина В, ингибирующего синтез белка в энтеро- и колоноцитах, нарушается функция клеточных мембран. Это приводит к потере калия и развитию электролитных нарушений [1]. Необходимо

учитывать, что споры *C. difficile* устойчивы к воздействию стандартных физических и химических факторов. В связи с этой особенностью возбудитель способен длительное время выживать во внешней среде, что делает его потенциально опасным в качестве возбудителя внутрибольничных инфекций [2].

C. difficile может представлять отдельную проблему для пациентов с МВ, т. к. микроб может быть широко распространен в госпитальной среде, особенно в стационарах, где оказывается помощь пациентам, нуждающимся в длительном уходе. Важно учитывать этот факт в больничной среде, где находятся лица из групп риска по развитию АБП-ассоциированной диареи вследствие частого использования АБП или имеется большое количество других факторов риска, способствующих нарушению микробиоты кишечника. По данным ряда авторов, частота развития *C. difficile*-ассоциированного колита напрямую зависит от использования некоторых АБП: при назначении амоксициллина / клавуланата риск составляет 10–25 %, при назначении цефиксима – 15–20 %, при использовании ампициллина и клиндамицина – 5–10 %, при использовании прочих цефалоспоринов и макролидов, а также тетрациклинов – 2–5 %, при применении фторхинолонов – 1–2 %, при использовании триметоприма / сульфометаксозола – < 1 % [3]. Таким образом, пациенты с МВ входят в группу потенциального риска по развитию инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. Инфицирование может осуществляться как экзогенным, так и эндогенным путем за счет активации собственной микрофлоры [4, 5].

Риск колонизации *C. difficile* у пациентов, находящихся на стационарном лечении, прямо пропорционален длительности пребывания в лечебно-профилактическом учреждении. С каждой последующей неделей стационарного лечения риск инфицирования *C. difficile* увеличивается на 8 %. Следовательно, риск инфицирования у пациентов с МВ в ряде случаев может достигать ≥ 40 %. Также необходимо учитывать, что диарея и колит, ассоциированные с *C. difficile*, могут развиваться не только в условиях стационара, но у амбулаторных больных при использовании АБП широкого спектра действия, при этом в группы максимального риска входят ослабленные пациенты и дети раннего возраста [6, 7].

По литературным данным, очень высокий показатель (до 70 %) обнаружения в кале *C. difficile* и / или ее токсинов отмечается у детей раннего возраста, особенно у новорожденных. При этом с возрастом частота носительства снижается [8, 9]. Оценить значение бессимптомного носительства довольно сложно, однако выявление в кале штаммов *C. difficile* или ее токсинов у детей с МВ должно учитываться клиницистами при назначении АБП, особенно обладающих потенциальной способностью развития псевдомембранозного колита.

Частота подобного осложнения у пациентов с МВ, безусловно, невелика, и в литературе представлены лишь единичные случаи развития подобного осложнения в России [10].

Материалы и методы

Проведено исследование 61 пробы кишечного содержимого от пациентов с МВ ($n = 33$) в возрасте от 1 года до 18 лет. Все обследованные получали предшествующую антибактериальную терапию, в т. ч. препараты, обладающие потенциальным риском развития псевдомембранозного колита; 21 (63,6 %) пациент обследован однократно, 7 (21,3 %) – 2-кратно, 1 (3,0 %) – 3-кратно, 1 (3,0 %) – 4-кратно, 2 (6,1 %) – 6-кратно, 1 (3,0 %) – 7-кратно.

Полученный биоматериал доставлялся в лабораторию не позднее 2 ч с момента сбора. В лаборатории проводилось исследование на кишечный дисбактериоз с дополнительным определением продукции токсинов А и В *C. difficile*.

Исследование на кишечный дисбактериоз проводилось по следующей схеме: 1 г нативных фекалий без консерванта растирались в стерильной ступке с 9 мл физиологического раствора (10^{-1}). Для выделения патогенных энтеробактерий из этого разведения производился посев на среду Плоскирева и одновременно – массивный посев из нативного кала в жидкую селенитовую среду обогащения (для выявления сальмонелл). Из основного разведения 1 : 10 готовились дополнительные 100-кратные разведения в физиологическом растворе до 10^{-3} – 10^{-5} ; затем из пробирки, в которой фекалии разведены до 10^{-5} , вносились по 0,1 мл на поверхность среды Эндо и Сабуро и 0,01 мл – на 5%-ный кровяной агар, универсальные хромогенные среды и селективный агар для клостридий. Для посева на бифидобактерии выполнялись дополнительные разведения до 10^{-11} . Посевы осуществлялись в полужидкую среду Блаурокка. Все среды, за исключением среды Сабуро, инкубировались в термостате при температуре 37 °C [11].

Результаты и обсуждение

При анализе 61 результата исследований на кишечный дисбактериоз выявлены следующие особенности: в 100 % случаев – изменения в качественном и количественном составе микрофлоры толстой кишки; снижение роста облигатной микрофлоры (бифидобактерий – до 10^8 – в 41 % (25 проб) случаев; до 10^7 – в 23 % (14 проб); до 10^6 – в 9,8 % (6 проб); до 10^5 – в 24,6 % (15 проб); лактобактерий – до 10^7 – в 32,8 % (20 проб); до 10^6 – в 11,5 % (7 проб); до 10^5 – в < 24,6 % (15 проб) случаев). Нормальное количество бифидо- и лактобактерий выявлено в 1,6 % (1 проба) и 31,1 % (19 проб) случаев соответственно. Количество *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью (ферментирующие лактозу) снижено до 10^6 – в < 93,4 % (57 проб) случаев. Выявлены условно-патогенные энтеробактерии: *Klebsiella pneumoniae* – от 10^4 до 10^5 – в 18,0 % (11 проб) случаев; *Proteus vulgaris* в титре 10^5 – в 8,2 % (5 проб) случаев. В 19,7 % (12 проб) случаев выделены кишечная палочка с гемолитической активностью в титре от 10^4 до 10^6 , штаммы *Citrobacter spp.* в титре от 10^4 до 10^5 – в 4,9 % (3 пробы) случаев; 3 штамма *Pseudo-*

monas aeruginosa выделены у 3 (9,1 %) пациентов, при этом у 1 (3,0 %) из них выявлена ассоциация *P. aeruginosa* + *Burkholderia cenocepacia*. Снижение содержания *Enterococcus spp.* в титре $\leq 10^5$ установлено в 26,2 % (16 проб) случаев, а в 9,8 % (6 проб) образцов — повышение содержания дрожжеподобных грибов $\geq 10^4$.

Одним из наиболее доступных методов определения наличия токсин-продуцирующих *C. difficile* в кале является иммунохроматографическое исследование. При помощи коммерческих тест-систем из нативного материала в течение 15–30 мин определяется наличие антигенов и токсинов А и В. При параллельном исследовании на наличие *C. difficile* в кале можно выделить группы риска по развитию псевдомембранозного колита. Диагностический иммунохроматографический экспресс-тест для качественного определения токсинов А и В *C. difficile* в нативном материале у наблюдаемых больных оказался положительным в 10 (16,4 %) пробах, полученных у 5 (15,2 %) пациентов. При этом у 1 пациента пробы были положительными 6-кратно, у 4 — 1-кратно.

Существует ряд патологоанатомических признаков, характерных для колита, вызванного *C. difficile*, которые позволяют провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями толстой кишки. Патоморфологическая картина слизистой оболочки толстой кишки при *C. difficile*-ассоциированной диарее в легкой форме отличается умеренной гиперемией и незначительным отеком слизистой кишечника, которые при тяжелых формах становятся значительно более выраженными. При развитии псевдомембранозного колита на фоне резко выраженных воспалительных изменений с геморрагиями в слизистой оболочке кишечника обнаруживаются небольшие по размеру желтоватые бляшки, плотно связанные с подлежащими тканями. Эти патологические структуры образованы скоплениями муцина, нитями фибрина и клетками, принимающими участие в воспалении. Сливаясь, бляшки образуют псевдомембраны, которые могут в отдельных случаях покрывать практически всю слизистую оболочку кишки толстым слоем фибринозно-пленчатых наложений на значительном протяжении кишечника. Пленки могут самопроизвольно отторгаться, при этом обнажаются множественные эрозии и язвы на слизистой оболочке кишки [7, 12].

К наиболее серьезным осложнениям *C. difficile*-ассоциированного колита относятся кишечные кровотечения, перфорация и развитие перитонита. Наибольшая вероятность тяжелых осложнений и летальных исходов при инфекции *C. difficile* наблюдаются у иммуносупрессивных детей с хроническими заболеваниями кишечника. По данным ряда исследователей, тяжелые колиты возникают у детей, получающих химиотерапию, страдающих болезнью Гиршпрунга, МВ или воспалительными заболеваниями кишечника другой этиологии [7, 13].

Безусловно, *C. difficile*-ассоциированный колит является редким осложнением терапии МВ, однако при несвоевременно начатой терапии и поздней ди-

агностике он может привести к развитию летального исхода. Несколько лет назад в Самарском областном центре по лечению муковисцидоза ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой» наблюдался случай развития *C. difficile*-ассоциированного колита у ребенка, закончившегося летальным исходом.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б. 6 лет наблюдалась в Самарском областном центре по лечению муковисцидоза ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой» с диагнозом МВ смешанной формы среднетяжелого течения. Больна с рождения. В возрасте 1 мес. в копрограмме — нейтральный жир в большом количестве. С 4 мес. на фоне введения прикорма появился жирный стул 3–4 раза в сутки. Диагноз установлен на 2-м году жизни на основании потовых проб, проведено определение мутаций (компаунд-гетерозигота по F508del). Получала необходимую базисную терапию с учетом клинко-лабораторных показателей (ферменты, препараты урсодезоксихолевой кислоты, ацетилцистеин, дорназа альфа). В возрасте 6 лет обострилось основное заболевание, лечились на дому — без эффекта. Госпитализирована в Самарский областной центр по лечению муковисцидоза ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой». На фоне лечения состояние больной ухудшалось, появились диарея, признаки псевдомембранозного колита. При микроскопическом исследовании кала выявлены клостридии. В результате выраженной интоксикации и электролитных нарушений у девочки развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, легочное и кишечное кровотечение. При терапии осложнений метронидазолом и ванкомицином клинического эффекта не получено и на 27-й день госпитализации ребенок умер.

При аутопсии выявлены признаки отека легких и очаги кровоизлияний в легочную ткань; при исследовании брюшной полости в нижнем отделе пищевода — наличие содержимого темного цвета; в желудке — около 50 мл содержимого цвета кофейной гущи, слизистая оболочка — с утолщенными складками и точечными кровоизлияниями. Весь тонкий кишечник заполнен темной кровью, слизистая оболочка — серовато-белая, с точечными и более крупными кровоизлияниями. Весь толстый кишечник от слепой до прямой кишки расширен (диаметр 6–8 см); стенка кишки утолщена до 1 см, сероза — красновато-розового цвета. На отечной слизистой оболочке — множество желтовато-зеленоватых наложений в виде бляшек, плотно связанных с подлежащей тканью, а также скопления слизи. В отдельных участках пленки отслаиваются и обнажаются мелкие язвенные дефекты величиной до 0,6–0,8 см. При гистологическом исследовании толстой кишки обнаружены некроз слизистого слоя с массами фибрина, отек подслизистого слоя с лейкоцитарной, лимфо- и плазматической инфильтрацией, полнокровие сосудов; в тонкой кишке — десквамация эпителий ворсин, лимфоидноклеточная инфильтрация.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать заключение о значительных изменениях в качественном и количественном составе нормальной микрофлоры толстой кишки у пациентов с МВ, что обусловлено различными причинами (как непосредственно связанными с основным заболеванием, так и в связи с частыми и длительными курсами антимикробной химиотерапии). В связи с этим в обычную схему исследования кала на условно-патогенную микрофлору и кишечный дисбактериоз у пациентов с МВ целесообразно включать обследование на наличие токсинов А и В, а также использовать селективные среды для выделения *C. difficile*. При этом следует учитывать пациентов с высеvom *C. difficile* и положи-

тельными тестами качественного определения токсинов А и В в кале. В связи с высоким риском развития у данных пациентов псевдомембранозного колита при назначении терапии АБП требуется обязательный учет.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

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

Литература

1. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А. Современные представления об идентификации *Clostridium difficile*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002; 4 (3): 200–232.
2. Gerding D.N., Johnson S., Peterson L.R. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1995; 16: 459–477.
3. Шупелькова Ю.О. Антибиотикассоциированная диарея. *Русский медицинский журнал*. 2007; 15 (6): 1–6.
4. Fekety R., Shsh A.B. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA*. 1993, 209: 71–75.
5. Samore M.H., DeGirolami P.C., Tlucko A. et al. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 181–187.
6. Заплатникова А.Л., Захарова И.Н., Коровина Н.А. *Clostridium difficile*-инфекция у детей. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12 (5): 373–376.
7. *Clostridium difficile*. In: Pickering L.K., ed. 2000 Red Book. Report of the Committee on Infection Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 2014–2016.
8. Rolfe R.D., Song W. Immunoglobulin and non-immunoglobulin components of human milk inhibit *Clostridium difficile* toxin A-receptor binding. *J. Med. Microbiol.* 1995; 42: 10–19.
9. Dallas S.D., Rolfe R.D. Binding of *Clostridium Difficile* toxin A to human milk secretory component. *J. Med. Microbiol.* 1998, 47: 879–888.
10. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014.
11. Отраслевой стандарт 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2003.
12. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н., ред. *Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика*. Книга 3.1. М.: Бином; 2013: 454–473.
13. Лабинская А.С., Волина Е.Г., Ковалевой Е.П., ред. *Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика*. Книга 3.2. М.: Бином; 2014: 284–288.
3. Shupel'kova Yu.O. Antibiotic-associated diarrhea. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 15 (6): 1–6 (in Russian).
4. Fekety R., Shsh A.B. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA*. 1993, 209: 71–75.
5. Samore M.H., DeGirolami P.C., Tlucko A. et al. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 181–187.
6. Zaplatnikova A.L., Zakharova I.N., Korovina N.A. *Clostridium difficile* infection in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2004; 12 (5): 373–376 (in Russian).
7. *Clostridium difficile*. In: Pickering L.K., ed. 2000 Red Book. Report of the Committee on Infection Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 2014–2016.
8. Rolfe R.D., Song W. Immunoglobulin and non-immunoglobulin components of human milk inhibit *Clostridium difficile* toxin A-receptor binding. *J. Med. Microbiol.* 1995; 42: 10–19.
9. Dallas S.D., Rolfe R.D. Binding of *Clostridium Difficile* toxin A to human milk secretory component. *J. Med. Microbiol.* 1998, 47: 879–888.
10. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. *Cystic Fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
11. *Dysbiosis of Gut Microbiota. A Protocol for Patient Management*. Branch Standard No.91500.11.0004-2003. Healthcare Ministry of Russian Federation, 2003 (in Russian).
12. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., eds. *Handbook on Medical Microbiology. Opportunistic Infections: Pathogens and Etiological Diagnosis*. Book 3.1. Moscow: Binom; 2013: 454–473 (in Russian).
13. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., eds. *Handbook on Medical Microbiology. Opportunistic Infections: Pathogens and Etiological Diagnosis*. Book 3.2. Moscow: Binom; 2014: 284–288 (in Russian).

Received March 20, 2016

UDC [616.24-003-004]-06:616.348-002

Информация об авторах

Кондратенко Ольга Владимировна – к. м. н., врач-бактериолог, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: helga1983@yandex.ru

Лямин Артем Викторович – к. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: avlyamin@rambler.ru

Васильева Елена Александровна – врач-педиатр, руководитель Самарского областного центра по лечению муковисцидоза ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница № 1 имени Н.Н.Ивановой»; тел.: (846) 260-33-38; e-mail: vasilleva@rcf.ru

Железнова Елена Анатольевна – к. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: elena9446@mail.ru

Author information

Kondratenko Ol'ga Vladimirovna, PhD, Associate Professor at Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, a bacteriologist; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: helga1983@yandex.ru

Lyamin Artem Viktorovich, PhD, Associate Professor at Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, a bacteriologist; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: avlyamin@rambler.ru

Vasil'eva Elena Aleksandrovna, Head of Samara Regional Center on Cystic Fibrosis at N.I.Ivanova' Samara State Pediatric Clinical Hospital No.1; a pediatrician; tel.: (846) 260-33-38, e-mail: vasilleva@rcf.ru

Zheleznova Elena Anatol'evna, PhD, Associate Professor at Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, a bacteriologist; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: elena9446@mail.ru

Поступила 20.03.16

УДК [616.24-003-004]-06:616.348-002

References

1. Lobzin Yu.V., Zakharenko S.M., Ivanov G.A. Current approach to *Clostridium difficile* identification. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimirbnaya khimioterapiya*. 2002; 4 (3): 200–232 (in Russian).
2. Gerding D.N., Johnson S., Peterson L.R. et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1995; 16: 459–477.

О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша

А.Я.Миндлина, Р.В.Полибин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Цель. Выявление эпидемиологических закономерностей коклюша на современном этапе для оценки необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики. **Материалы и методы.** Для выявления эпидемиологических особенностей проведен сравнительный ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости коклюшем населения России и отдельных социально-возрастных групп, а также сравнительный анализ заболеваемости коклюшем по отдельным европейским странам в зависимости от охвата прививками против коклюша, тактики иммунопрофилактики коклюша и используемых диагностических тестов. Для оценки уровня организации иммунопрофилактической работы проведен сравнительный анализ общих и возрастных показателей заболеваемости и смертности от инфекционных и респираторных заболеваний населения России и отдельных европейских стран. Выборка данных о заболеваемости, смертности и тактике вакцинации проводилась на основании баз данных заболеваемости и смертности Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения и Федеральной службы государственной статистики (Росстат); Формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и Формы № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний». **Результаты.** Эпидемическую ситуацию по коклюшу в России в настоящее время нельзя считать благополучной. Рост общей заболеваемости, высокие показатели заболеваемости детей до 1 года, увеличение заболеваемости детей в возрасте 7–14 лет свидетельствуют об активной циркуляции коклюшного микроба в популяции. Неблагополучие ситуации подтверждено более высокими по сравнению с европейскими странами показателями смертности от инфекционных и респираторных болезней не только в масштабе населения в целом, так и детей до 1 года. **Заключение.** В организации диагностики и иммунопрофилактики коклюшной инфекции Россия отстает от развитых стран примерно на 10 лет, в связи с чем назрела очевидная необходимость совершенствования существующей системы эпидемиологического надзора за данным заболеванием. Совершенствование молекулярно-генетических и других методов лабораторной диагностики коклюша позволит в значительной степени улучшить выявление источников и этиологическую расшифровку данной инфекции, повысить эффективность этиотропного лечения. Изменение тактики иммунопрофилактики коклюшной инфекции путем широкого внедрения ацеллюлярной вакцины и введения дополнительных возрастных ревакцинаций в Национальный календарь профилактических прививок будет способствовать снижению показателей заболеваемости и улучшению состояния общественного здоровья.

Ключевые слова: коклюш, заболеваемость, смертность, вакцинация, ревакцинация, бустер-иммунизация.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-560-569

About the need to improve immunization against the whooping cough

A.Ya.Mindlina, R.V.Polibin

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

Summary

The aim of the study was to identify current epidemiological patterns of pertussis and to assess the need to improve immunization against this infection. **Methods.** A comparative retrospective epidemiological analysis of pertussis incidence in Russian population, in several European countries and in certain social and age groups has been performed considering vaccination coverage, immunization strategy, and diagnostic tests. A comparative analysis of general and age-related morbidity of and mortality from infectious and respiratory diseases in Russian population and in some European countries has also been performed. Data on morbidity, mortality and vaccination were obtained from databases of WHO and the Federal State Statistic Service of Russian Federation. **Results.** The epidemiological situation evolving pertussis is not good in Russia. The morbidity growth including high morbidity in infants and growing morbidity in children of 7–14 years old reflects active pathogen circulation in population. There is higher mortality from infectious and respiratory diseases in general population and in infants in Russia compared to European countries. **Conclusion.** The current approach to epidemiological surveillance on pertussis in Russia needs to be improved. Implementation of molecular and other new laboratory methods for pertussis diagnosis could improve identification of the infection sources, etiological diagnosis and treatment efficacy. The morbidity of pertussis could be decreased by a wide use of acellular vaccine and additional re-vaccinations.

Key words: pertussis, morbidity, mortality, vaccination, immunization.

Коклюш — острая антропонозная инфекция, вызываемая бактериями *Bordetella pertussis*, которая сопровождается катаральными явлениями в верхних дыхательных путях и приступообразным спазматическим кашлем. К характерным клиническим проявлениям при коклюше относятся подострое начало заболевания с появлением непродуктивного кашля в течение 3–14 дней при отсутствии повышения температуры тела и катаральных явлений верхних дыхательных путей; спазматический приступообразный длительный кашель с гиперемией или

цианозом лица, слезотечением, репризами, рвотой, задержкой дыхания, апноэ, отхождением прозрачной мокроты, усиливающийся в ночное время, после физической или эмоциональной нагрузки; формирование «коклюшного легкого», которое характеризуется признаками эмфиземы, продуктивным воспалением в периваскулярной и перибронхиальной ткани.

Наиболее опасен коклюш для детей первого года жизни, в особенности первого полугодия, когда эта инфекция представляет прямую угрозу жизни. Это связано как с особенностями течения самого заболе-

вания, так и с более частым возникновением осложнений. Особенно тяжело коклюш протекает у детей первых месяцев жизни — часто наблюдаются приступы апноэ, пневмония и бронхопневмония, ателектазы, судороги, энцефалопатия. В этой же возрастной группе отмечаются и самые высокие показатели летальности от коклюшной инфекции.

К числу факторов, неблагоприятно влияющих на течение коклюша у детей раннего возраста, относится возникновение интеркуррентных респираторных заболеваний и гриппа. В случае присоединения острых респираторных заболеваний увеличивается частота бронхолегочных осложнений (бронхиты и пневмонии). Бронхиты, даже распространенного характера, в подавляющем большинстве случаев являются проявлением самой коклюшной инфекции. Распространенному бронхиту сопутствует выраженная дыхательная недостаточность. Также серьезным осложнением инфекции у детей раннего возраста является коклюшная энцефалопатия — невоспалительные дегенеративные изменения вещества головного мозга, возникающие вследствие его гипоксии и отека тканей и приводящие к стойким органическим повреждениям (судорожный синдром, формирование эпилептических очагов, глухота и т. д.). У детей старшего возраста и взрослых коклюш протекает относительно легко, осложнения встречаются редко.

Коклюш — инфекция, управляемая средствами специфической профилактики. До введения активной иммунизации коклюш являлся широко распространенным заболеванием во всем мире и по показателям заболеваемости занимал одно из первых мест среди воздушно-капельных инфекций. Введение вакцинации против коклюша позволило существенно снизить смертность. По расчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), если бы не проводилась вакцинация, то в 2001 г. в мире от коклюша погибли бы > 1,3 млн детей [1]. Однако несмотря на несомненные успехи проводимой в течение 50 лет массовой иммунизации, коклюш остается серьезной проблемой не только в России, но и в мире. В 2013 г. коклюш унес в мире жизни 63 тыс. детей в возрасте моложе 5 лет. Есть основание полагать, что это число значительно больше, т. к. во многих странах существенно страдает уровень диагностики и регистрации случаев заболеваний коклюшем, что в свою очередь приводит к тому, что данные в отношении причин смерти могут быть неполными [2].

В настоящее время эпидемический процесс коклюшной инфекции реализуется в виде манифестных и бессимптомных форм, которые остаются невыявленными. Бессимптомные формы развиваются на фоне вакцинации у детей как младшего возраста, так и более старших возрастных групп. У подростков и взрослых легкие и стертые формы в силу несовершенства используемых лабораторных методов диагностики выявляются плохо [3].

Как в России, так и в других странах на фоне иммунизации детского населения до настоящего времени регистрируются периодические подъемы заболеваемости с интервалом 3–4 года, осенне-зимняя

сезонность, очаговость, высокая заболеваемость детей раннего возраста. **При этом в последние годы во многих странах отмечается рост заболеваемости коклюшем и увеличение в числе заболевших доли детей школьного возраста.**

Все это свидетельствует о продолжающейся циркуляции коклюшного возбудителя. Одной из причин продолжающейся циркуляции возбудителя коклюша является изменение его биологических (как фенотипических, так и генотипических) свойств, что требует совершенствования коклюшной вакцины [4]. Возбудитель коклюша продуцирует большое количество факторов патогенности, среди которых основные патоморфологические изменения в макроорганизме вызывает коклюшный токсин. В настоящее время в популяции штаммов *B. pertussis* доминируют штаммы с новым «невакцинным» *ptxP3* аллелем гена, кодирующим промоторную область коклюшного токсина и имеющие мутационные изменения, влияющие на уровень продукции коклюшного токсина. В ряде исследований показано, что вакцинный штамм *B. pertussis* цельноклеточной вакцины существенно отличается по своим биологическим свойствам от тех, которые циркулируют в последние десятилетия [5]. В настоящее время выпуск качественного коклюшного компонента особенно актуален [6].

Особенностью коклюша на сегодняшний день является сохраняющаяся высокая заболеваемость детского населения в условиях охвата профилактическими прививками > 95 %. Вместе с тем в настоящее время установлено, что поствакцинальный иммунитет к коклюшу не является пожизненным и значительно снижается или утрачивается через 4–12 лет после вакцинации [7]. В связи с этим дети младшего школьного возраста, даже будучи привитыми от коклюша на 1–2 году жизни, становятся восприимчивыми к инфекции. Изменились представления и о напряженности постинфекционного иммунитета. Если раньше он считался пожизненным, то в настоящее время исследователи предполагают, что постинфекционный иммунитет снижается через 7–30 лет после перенесенного заболевания [8].

Основными источниками коклюшной инфекции для детей являются старшие дети, у которых срок вакцинации против коклюша истек 5–7 лет назад. Недостаточная напряженность поствакцинального иммунитета, накопление значительного числа неиммунных к 7-летнему возрасту детей ведут к «повзрослению» инфекции, смещению заболеваемости в сторону старшего возраста, что свидетельствует о целесообразности рассмотрения вопроса коррективы тактики иммунизации против коклюша.

Известно, что заболеваемость коклюшем в старших возрастных группах сохраняется на высоком уровне в странах, где вакцинопрофилактика коклюша заканчивается в раннем детском возрасте. По результатам многих исследований существенное влияние на эпидемический процесс коклюша может оказать ревакцинация [3, 9]. Доказано, что для стойкого снижения заболеваемости коклюшной инфек-

цией необходимо как поддержание охвата профилактическими прививками детей декретированных возрастов на уровне $> 95\%$, так и введение плановой ревакцинации детей в возрасте 6–7 лет усовершенствованными коклюшными вакцинами, что позволит снизить не только заболеваемость детей этой когорты, но и вероятность заражения детей более раннего возраста.

Значительную роль в повышении заболеваемости коклюшем играет несвоевременная диагностика, наличие у заболевших смешанной инфекции, неполный объем противоэпидемических мероприятий в очагах, отсутствие диагностики с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лечебно-профилактических учреждениях. На современном этапе для снижения заболеваемости коклюшем крайне важна разработка новой тактики иммунизации детей, внедрение в практику здравоохранения высококачественных методов диагностики и профилактики заболевания.

Тактика проведения иммунопрофилактики коклюша в разных странах различается. Во многих странах, в т. ч. в России, вакцинация против коклюша заканчивается в возрасте 18 мес. и проводится адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АКДС).

В то же время в ряде стран в национальные календари прививок включены последующие ревакцинации адсорбированной ацеллюлярной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АаКДС). Например, ревакцинации АаКДС в Дании проводятся в возрасте 5 лет; в Финляндии – в 14–15; в Эстонии – в 5–6; в Исландии – в 14; в Латвии – в 7; в Литве – в 6–7; в Норвегии – в 7–8 и 15–16 лет; в Польше – в 6; в Швеции – в 5–6, 10 и 14–16 лет – в зависимости от года рождения и прививочного анамнеза.

Целью исследования явилось выявление эпидемиологических закономерностей коклюша на современном этапе для оценки необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики.

Материалы и методы

Для выявления эпидемиологических особенностей проведены сравнительный ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости коклюшем населения России и отдельных социально-возрастных групп, а также сравнительный анализ заболеваемости коклюшем по некоторым европейским странам в зависимости от охвата прививками против коклюша, тактики иммунопрофилактики коклюша и используемых диагностических тестов.

Для оценки уровня организации работы по профилактике заболеваний проведен сравнительный анализ смертности от инфекционных и респираторных заболеваний всего населения и детей до 1 года в России и отдельных европейских странах.

Выборка данных о заболеваемости, смертности и тактике вакцинации проводилась из следующих баз данных:

- Европейская база данных «Здоровье для всех» (HFA-DB);
- показатели смертности в разбивке по 67 причинам смерти, возрасту и полу (HFA-MDB);
- Центральная база статистических данных Федеральной службы государственной статистики (<http://www.gks.ru>);
- СЕТЬ – Проект сотрудничества по надзору за инфекционными болезнями в Северной Европе (<http://www.epinorth.org>);
- Форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»;
- Форма № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний».

Для статистической обработки материала использовалась программа *MS Excel 2010*.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа заболеваемости коклюшем в России показано, что существенное влияние на эпидемический процесс оказывает вакцинация. На рис. 1 представлена заболеваемость коклюшем с 1926 по 2015 гг. В допрививочный период в годы цикли-

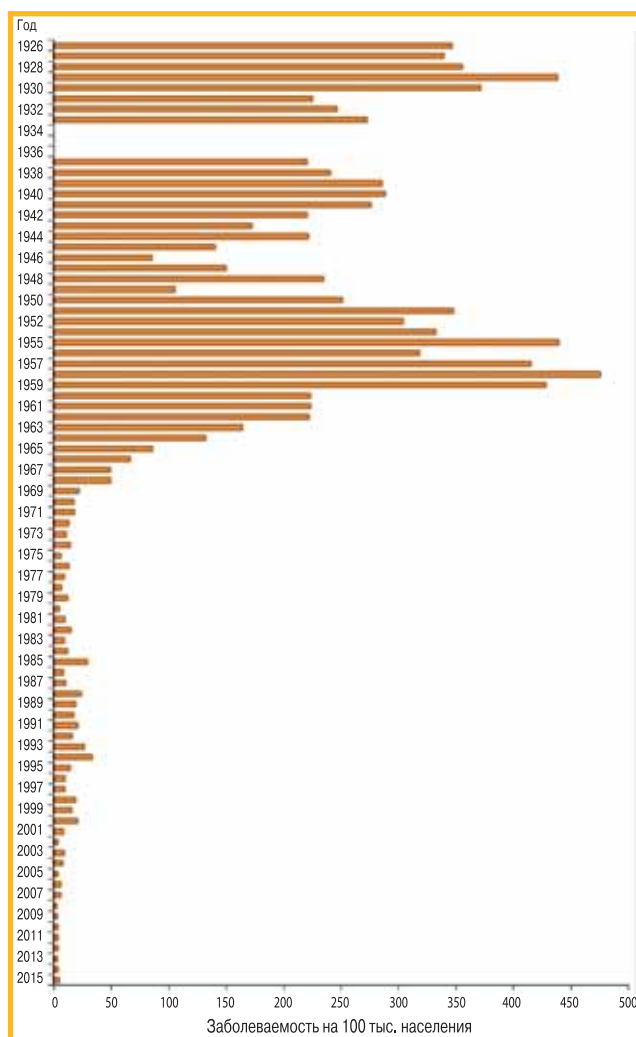


Рис. 1. Заболеваемость коклюшем населения России (1926–2015)
Figure 1. Morbidity of pertussis in Russia in 1926 – 2015 (per 100,000 of population)

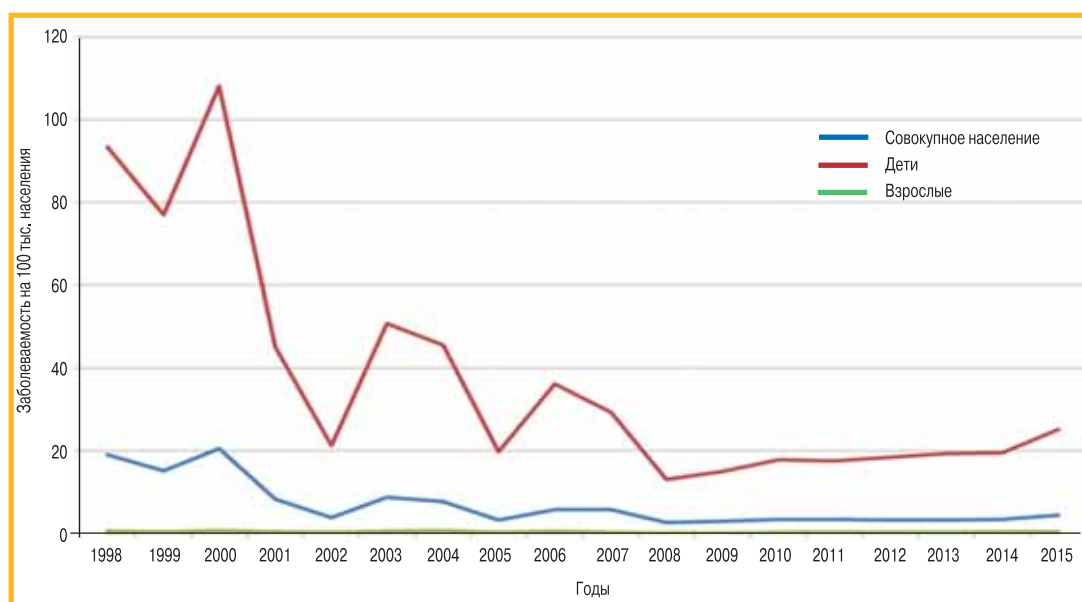


Рис. 2. Заболеваемость коклюшем совокупного населения, взрослых (старше 14 лет) и детей (до 14 лет) в России (1998–2015)

Figure 2. Morbidity of pertussis in the total population (adults older than 14 years and children (younger than 14 years) in Russia in 1998 – 2015 (per 100,000 of population)

ческих подъемов заболеваемость коклюшем достигала 470 случаев на 100 тыс. населения. Отмечались выраженные циклические подъемы заболеваемости, характеризующиеся наличием как малых циклов продолжительностью 2–3 года, так и больших циклов продолжительностью 15 лет. После введения вакцинации заболеваемость снизилась почти в 100 раз, что в свою очередь привело к снижению смертности от коклюша.

Однако несмотря на несомненные успехи массовой иммунизации детского населения, до настоящего времени коклюш сохраняет эпидемиологические особенности, характерные для «неуправляемых» инфекций.

В период 1998–2015 гг. на фоне снижения заболеваемости коклюшем регистрировались наиболее высокие показатели у детей до 14 лет и циклические подъемы продолжительностью 3–4 года. Начиная с 2008 г., обращает на себя внимание факт неуклонного роста заболеваемости коклюшем, прежде всего за счет детского населения (рис. 2).

Следует отметить, что зарегистрированные показатели заболеваемости коклюшем в России не могут отражать истинную ситуацию по этой инфекции. В Санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша» для постановки диагноза «коклюш» регламентируется использование результатов лабораторных исследований, в т. ч. выделение культуры возбудителя при бактериологическом исследовании или ДНК возбудителя при молекулярно-генетическом исследовании, или выявление специфических антител с помощью серологического исследования при иммуноферментном анализе (ИФА). В России диагноз коклюш ставится преимущественно на основании бактериологического подтверждения, которое имеет место лишь в 15 % случаев [10]. В настоящее время 85 % случаев коклюша остаются невыявленными [11]. Таким образом, можно предположить, что реальный уровень заболеваемости коклюшем в России в 5–6 раз выше зарегистрированного, следова-

тельно, рост заболеваемости имеет более выраженный характер.

Наиболее значимой группой риска в России являются дети до 1 года, т. к. наиболее высокий уровень заболеваемости в 2015 г. зарегистрирован именно в этой группе населения; на 2-м месте по уровню заболеваемости коклюшем — дети 1–2 лет (рис. 3); на 3-м — дети 7–14 лет. Достаточно высокий уровень зарегистрирован и среди детей 3–6 лет. Высокий уровень заболеваемости детей до 1 года свидетельствует о неблагоприятной эпидемической ситуации по коклюшу, при этом отмечено, что дети до 1 года заражаются коклюшем от детей старшего возраста и взрослых.

Самая большая доля случаев заболевания коклюшем приходится на возраст 7–14 лет, на 2-м месте — дети до 1 года. По удельному весу случаев дети 1–2 и 3–6 лет достоверно от них не отличаются (рис. 4).

Таким образом, на сегодняшний день группами риска по коклюшу можно считать все детское население до 14 лет.

Даже при всем несовершенстве методов существующей диагностики и регистрации случаев коклюша и относительно низких зарегистрированных

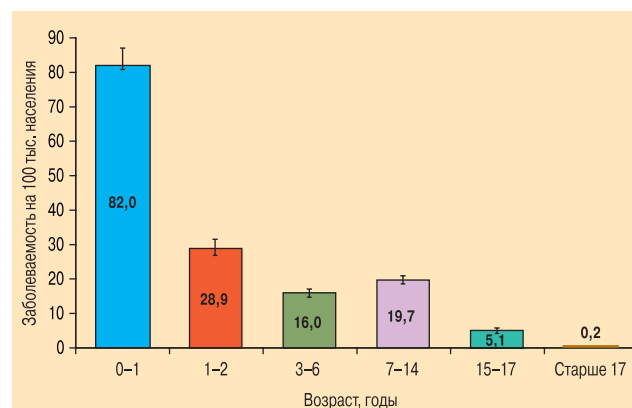


Рис. 3. Заболеваемость коклюшем в России в различных возрастных группах (2015)

Figure 3. Morbidity of pertussis in Russia in different age groups in 2015 (per 100,000 of population)

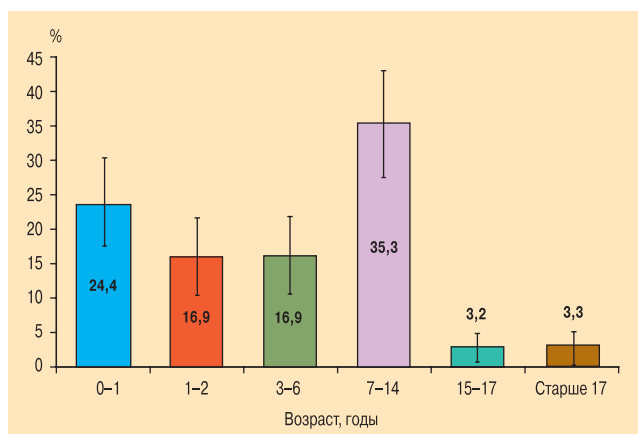


Рис. 4. Удельный вес заболевших коклюшем в России различных возрастных групп населения

Figure 4. Per cent of patients with pertussis in Russia in different age groups

уровней заболеваемости соответственно, в России отчетливо прослеживается ухудшение эпидемической ситуации по коклюшу. Об этом свидетельствует рост заболеваемости детского населения как младшего, так и старшего возраста; в 2014 г. зарегистрирован 1 летальный исход от коклюша.

Коклюш является актуальной проблемой здравоохранения не только для России, но и для многих других развитых стран, в т. ч. Западной Европы, где программы вакцинации реализуются достаточно давно. В последние 15 лет уровень охвата прививками против коклюша детей до 1 года практически во всех странах составил > 95 %, за исключением Норвегии, где отмечен более низкий показатель, что сразу же сказалось на заболеваемости (см. таблицу).

На рис. 5 представлена заболеваемость коклюшем в России и некоторых странах Западной Европы, в частности в Норвегии, где зарегистрирован наиболее высокий уровень заболеваемости коклюшем. Рост заболеваемости коклюшем в Норвегии начался в 1998 г., когда была изменена тактика вакцинации.

До 1998 г. для первичного комплекса вакцинации использовалась цельноклеточная вакцина, однако затем она была заменена на бесклеточную. С 2005 г. первичный комплекс снова стал проводиться цельноклеточной вакциной; введены также дополнительные ревакцинации в 7–8 и 15–16 лет и в последующем — каждые 10 лет бесклеточной вакциной у взрослых. При этом детей рекомендовано прививать ацеллюлярной детской вакциной, а взрослых — специальной вакциной для более старшего возраста. Введение ревакцинаций привело к снижению заболеваемости.

Высокий уровень заболеваемости коклюшем в Норвегии определяется не только тактикой проводимой вакцинации, но и наиболее высоким уровнем диагностики по сравнению с другими представленными странами: в 60 % случаев диагноз коклюша подтверждается при помощи наиболее эффективного диагностического теста — ПЦР, в 40 % случаев — ИФА и только в 1 % случаев — бактериологическим исследованием [12].

В Швеции высокий уровень заболеваемости коклюшем обусловлен отменой в 1979 г. прививки против коклюша, что привело к существенному росту заболеваемости. Прививки против коклюша возобновлены в 1996 г., охват прививками среди детей стабильно составляет 99 %, также была введена ревакцинация в 5–6 и 14–16 лет, что способствовало снижению уровня заболеваемости коклюшем. В Швеции, как и в Норвегии, в 61 % случаев диагноз подтверждается при помощи ПЦР, но при этом удельный вес бактериологического подтверждения составляет 7 % [12].

При оценке реальных уровней заболеваемости коклюшем в разных странах существует ряд проблем, связанных с разными уровнями социально-экономического развития страны в целом, организации здравоохранения, развития лабораторной службы, квалификации медицинского персонала. Стандарт-

Таблица
Охват прививками против коклюша детей до 1 года в Российской Федерации
и странах Западной Европы (1990–2013), %

Table
Coverage with vaccination against pertussis in infants in Russia, Denmark, Finland, Iceland, Norway,
and Sweden in 1990 – 2013 (%)

Год																							
1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Российская Федерация																							
98	69	73	79	88	93	95	96	97	95	97	96	96	98	97	98	99	98	98	98	97	97	97	97
Дания																							
99	98	98	96	100	97	100	78	99	99	97	97	98	96	95	93	93	75	88	89	90	91	91	94
Финляндия																							
67	95	99	99	99	99	99	99	99	99	99	98	98	98	98	97	97	99	99	99	99	99	99	98
Исландия																							
88	99	99	99	99	99	100	100	100	93	98	92	95	97	99	95	97	97	98	96	90	95	89	91
Норвегия																							
94	96	98	94	93	97	97	95	94	89	95	95	91	90	91	91	93	93	94	93	93	94	95	94
Швеция																							
99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	98	99	99	99	99	99	98	98	98	98	98	98

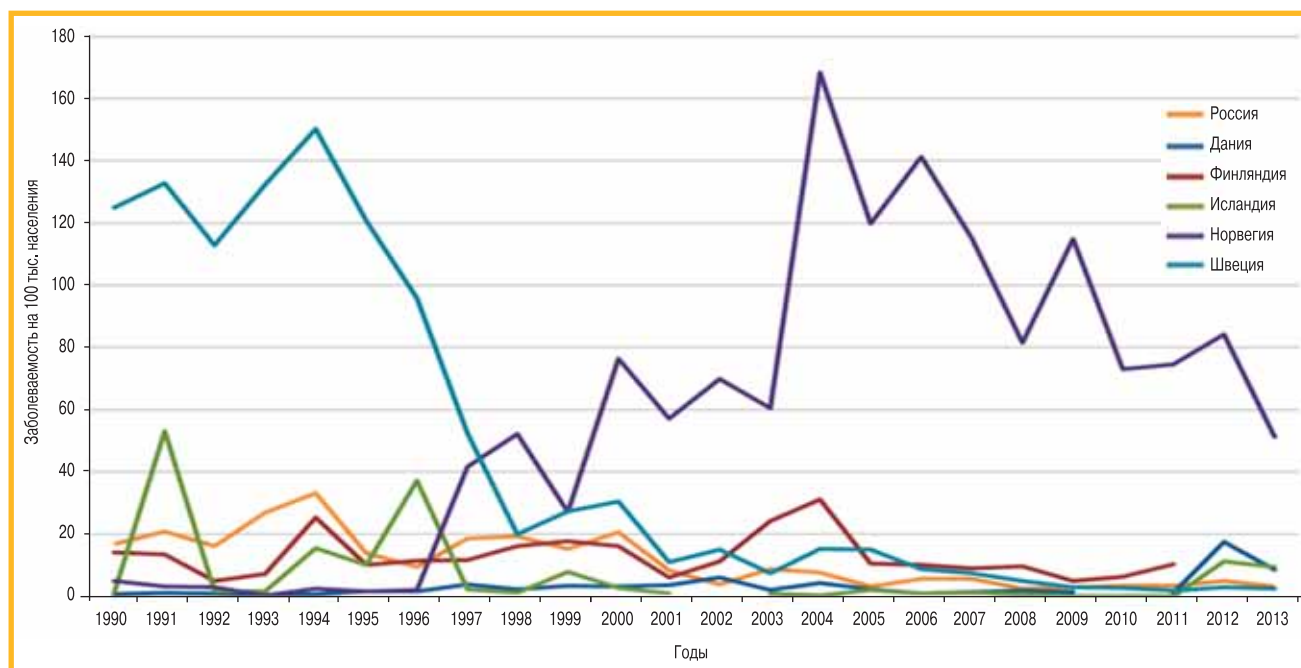


Рис. 5. Заболеваемость коклюшем в России, Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии, Швеции (1990–2013)
Figure 5. Morbidity of pertussis in Russia, Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden in 1990 – 2013 (per 100,000 of population)

ные определения случая и применяемые методы диагностики также различаются. В Финляндии с помощью ПЦР подтверждается только 5 % случаев, 92 % – с помощью ИФА, 3 % – бактериологическим методом. До 1998 г. в Дании для подтверждения диагноза использовался бактериологический метод; в настоящее время 73 % случаев диагностируются методом ПЦР, который применяется с 1998 г. ИФА в Дании используется с 2010 г., диагноз этим методом подтверждается в 25 % случаев [12].

Таким образом, уровень заболеваемости коклюшем в разных странах существенно зависит как от

тактики проводимой вакцинации, что видно на примере Норвегии и Швеции, так и от применяемых диагностических тестов. В России диагноз коклюша в основном ставится на основании бактериологического подтверждения, при этом реальный уровень заболеваемости значительно выше зарегистрированного.

Как указывалось, реальный уровень заболеваемости коклюшем остается недооценен, часто коклюш регистрируется под другими инфекционными болезнями, наиболее часто ставится диагноз острой респираторной вирусной инфекции. Кроме того,

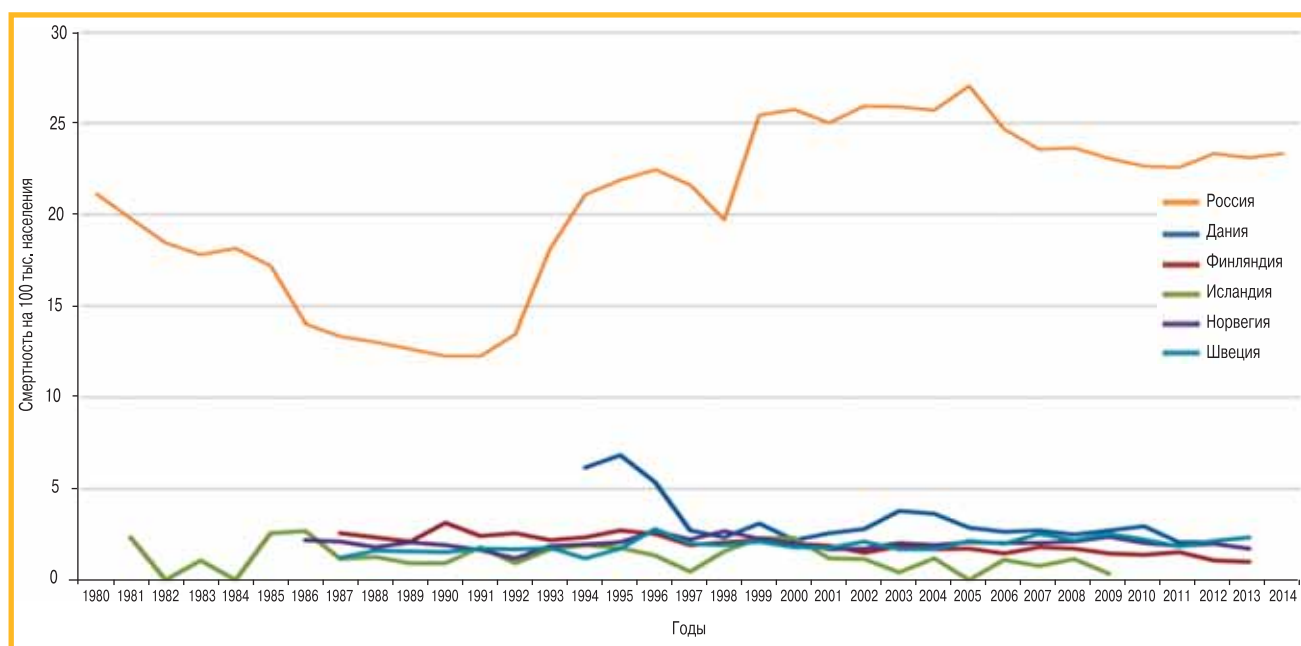


Рис. 6. Смертность от инфекционных заболеваний совокупного населения России, Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии, Швеции (1980–2014)
Figure 6. Mortality from infectious diseases in total populations of Russia, Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden in 1980 – 2014 (per 100,000 of population)

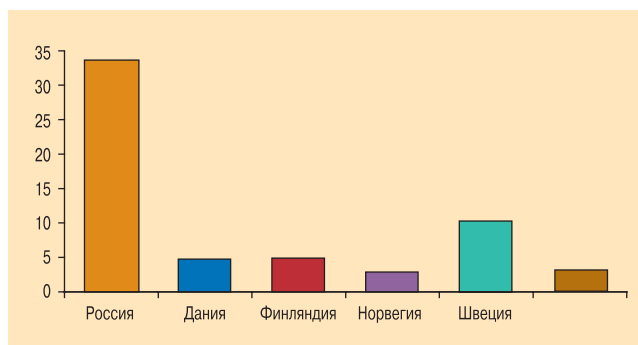


Рис. 7. Среднее значение смертности от инфекционных заболеваний детей 0–1 года в России, Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии, Швеции (2006–2011)

Figure 7. Average mortality rates from infectious diseases in children of 0 – 1 year old in Russia, Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden in 2006 – 2011

коклюш относится к числу важных медико-социальных проблем, поскольку данное заболевание в значительной степени обуславливает уровень общей заболеваемости и смертности детского населения, являясь в дальнейшем существенным фактором риска развития хронических заболеваний органов дыхания.

В связи с этим косвенным показателем оценки эпидемической ситуации и уровня организации профилактических мероприятий по аэрозольным антропонозным инфекциям в целом и по коклюшу в частности можно использовать показатели смертности от инфекционных и респираторных болезней. По сравнению с заболеваемостью показатели смертности наиболее точно иллюстрируют проблемы, которые в настоящее время стоят перед здравоохранением в области профилактики. По результатам анализа смертности (1980–2014) от инфекционных болезней населения России и отдельных стран За-

падной Европы (рис. 6) показано, что в течение данного периода смертность от инфекционных болезней в России в 3–6 раз превышала таковую от инфекционных болезней в странах Западной Европы. При этом если в России в период 1980–1990 гг. наблюдалось снижение данных показателей, то в 1991–2005 гг. уровень смертности от инфекционных болезней постоянно увеличивался, а его снижение, начиная с 2006 гг., остается незначительным. Этот факт свидетельствует о необходимости совершенствования работы по профилактике инфекционных болезней.

На высоком уровне остается и смертность детей до 1 года, которая в России в 7–9 раз превышает таковую от инфекционных болезней в западноевропейских странах (рис. 7). Доля коклюша в этих показателях значительно — в 3–5 раз — превышает таковую в официальной статистике.

Вместе с тем риск летального исхода от коклюша наиболее высок именно среди детей до 1 года. В связи с поздней диагностикой вероятность осложнений очень высока. При этом довольно часто развитие тех или иных респираторных заболеваний не связано с коклюшем. У детей до 1 года очень высок риск развития острой дыхательной недостаточности с последующим летальным исходом [13]. Достаточно часто у детей после перенесенного коклюша развиваются хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, отит и гайморит.

Серьезной проблемой в России остается смертность от респираторных инфекций, которая в 3–4 раза превышает таковую в западноевропейских странах (рис. 8).

Положительным моментом является существенное снижение смертности в России от респираторных болезней детей до 1 года — с 1985 г. этот показа-

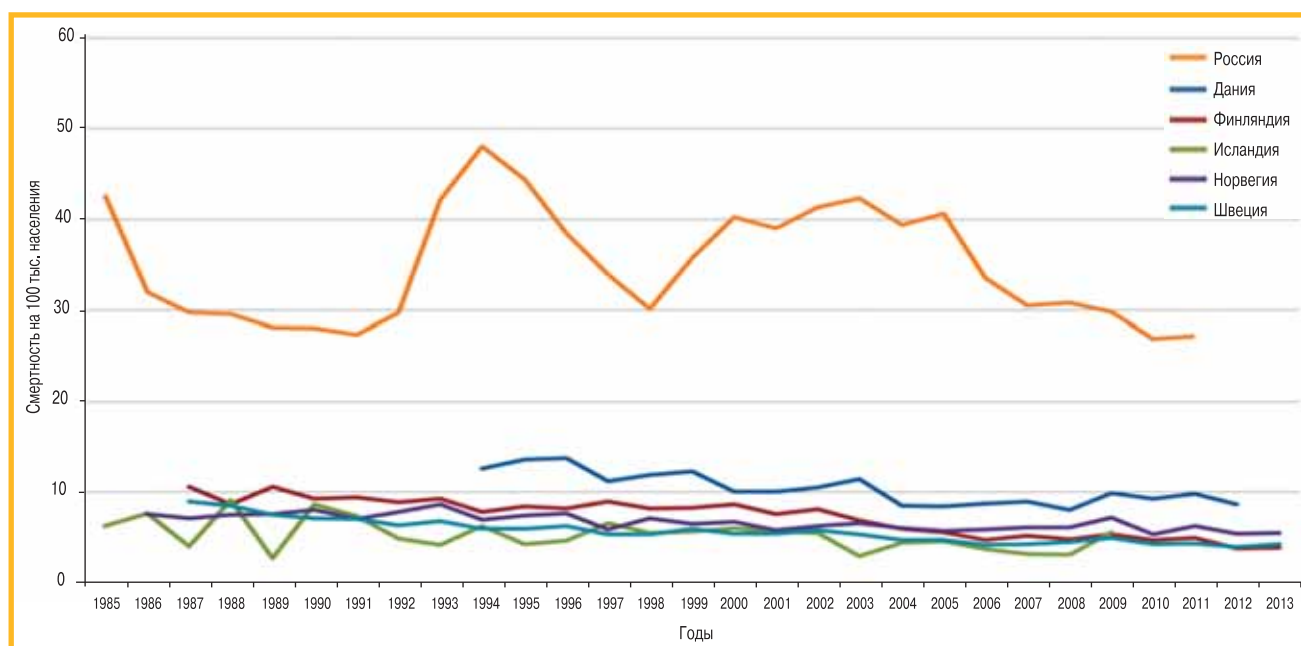


Рис. 8. Смертность от респираторных заболеваний совокупного населения в России, Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии, Швеции (1985–2013)

Figure 8. Mortality from respiratory diseases in total populations of Russia, Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden in 1985 – 2013 (per 100,000 of population)

тель снизился в 100 раз (рис. 9). Этому существенно способствовало увеличение охвата прививками против многих аэрозольных антропонозных инфекций, в т. ч. коклюша. Однако показатели смертности остаются в 5–6 раз выше таковых в западноевропейских странах.

Заключение

Таким образом, эпидемическую ситуацию по коклюшу в России в настоящее время нельзя считать благополучной. Рост заболеваемости, регистрируемые высокие показатели заболеваемости детей до 1 года и 7–14 лет свидетельствуют об активной циркуляции коклюшного микроба. Неблагополучие ситуации подтверждаются также высокими показателями смертности от инфекционных и респираторных болезней как населения в целом, так и детей до 1 года в частности. В связи с этим назрела необходимость изменения тактики вакцинопрофилактики коклюша с введением последующих возрастных ревакцинаций. В организации вакцинации против коклюша отставание России от развитых стран составляет приблизительно 10 лет.

По мнению экспертов ВОЗ, основной целью вакцинации против коклюша является снижение риска возникновения тяжелой формы заболевания среди младенцев и детей раннего возраста из-за высокой смертности от коклюша в этой возрастной группе. Все дети в мире должны быть привиты от коклюша; в каждой стране должны быть достигнуты ранняя и своевременная вакцинация, начатая в возрасте не ранее 6 нед. и не позднее 8 нед., а также поддерживаться высокий уровень охвата ($\geq 90\%$) как минимум 3 дозами коклюшной вакцины гарантированно-го качества. Индивидуальная защита от тяжелого

или смертельного коклюша в младенчестве или раннем детстве приобретается после первичной серии вакцинации как цельноклеточными, так и бесклеточными вакцинами. Установлено, что охват высокоэффективной вакцинацией $\geq 90\%$ среди детей в возрасте младше 5 лет оказывает защиту высокой степени [14].

Для проведения первичного комплекса иммунизации целесообразно использование цельноклеточных вакцин, в то время как при защите детей более старшего возраста или взрослых в качестве повторных бустерных доз рекомендуется использовать менее реактогенные вакцины, содержащие бесклеточный коклюшный компонент.

Во многих развитых странах наиболее обоснованной стратегией снижения циркуляции возбудителя коклюша является ревакцинация детей в возрасте 4–7 лет бесклеточными коклюшными вакцинами [3, 15].

В России ревакцинация детей 6 лет введена в ряде регионов в рамках региональных программ иммунизации. Так, в целях снижения и стабилизации заболеваемости коклюшем в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области в 2006 г. введена 2-я ревакцинирующая прививка детям в возрасте 6 лет 11 мес. 29 дней, благодаря которой достоверно ($p < 0,05$) в 2,2 раза снизилась заболеваемость коклюшем (с 4,3 на 100 тыс. в 2006 г. до 1,97 на 100 тыс. — в 2011 г.) [16].

Существует 2 вида бесклеточных вакцин: АаКДС — для вакцинации и ревакцинации детей и АдСбк — для проведения бустер-иммунизации у подростков и взрослых.

В последнее время довольно большое число исследований посвящено изучению безопасности и эффективности вакцин АдСбк. Как указывалось,

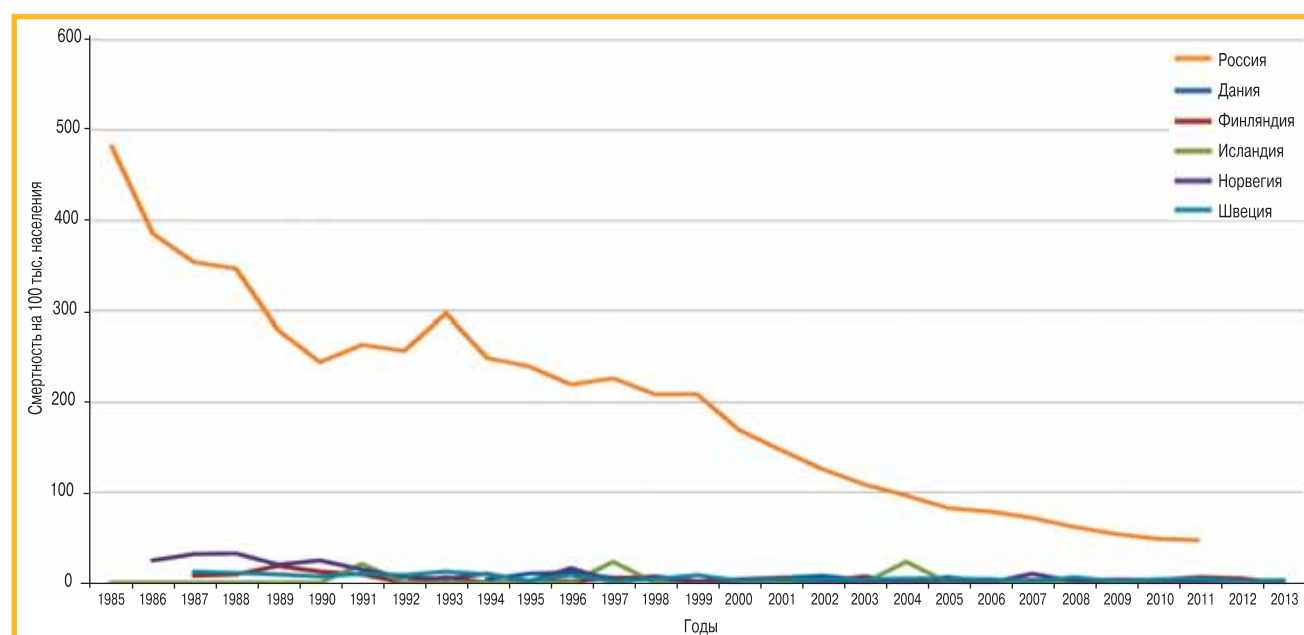


Рис. 9. Смертность от респираторных заболеваний детей 0–1 года в России, Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии, Швеции (1985–2013)

Figure 9. Mortality from respiratory diseases in children of 0 – 1 year old in Russia, Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden in 1990 – 2013 (per 100,000 of population)

основным источником заражения детей раннего возраста являются именно подростки и взрослые.

В различных исследованиях воздействия вакцины АдСбк показан высокий уровень безопасности и иммуногенности. В небольшом исследовании [17] ($n = 123$) у 89 % непривитых и не болевших коклюшем подростков в возрасте 11–18 лет через 29–49 дней после вакцинации выявлялись защитные титры антител.

В рандомизированном клиническом исследовании [18] ($n = 802$), проведенном в Дании у 92 % добровольцев в возрасте 18 лет до 55 лет, получивших вакцину АКДС в детстве, через 1 мес. после введения вакцины АдСбк установлен защитный титр антител. При этом частота местных реакций (30,7 % – боль; 4,2 % – набухание; 2,0 % – эритема в месте инъекции) была низкой и сопоставимой с адсорбированной дифтерийно-столбнячной в малых дозах (АДС-М) вакциной. Наиболее часто отмечались общие симптомы – головная боль (20,4 %), усталость (17,0 %) и миалгии (10,0 %).

В проведенном в США фармакоэкономическом исследовании «Анализ соотношения затраты / выгода» (*cost-benefit analysis*) (2004) установлено, что за счет проведения вакцинации подростков 10–19 лет возможно предотвратить 0,7–1,8 млн случаев коклюша и сэкономить 0,6–1,6 млрд долларов за 10 лет [19].

Эффективность вакцин для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточных – АдСбк), в т. ч. вакцины Адасель для профилактики коклюша подтверждена в ходе многих исследований. У подростков, иммунизированных против коклюша в младенческом и раннем детском возрасте цельноклеточной вакциной, эффективность вакцин АдСбк во время вспышек коклюша составляла 66–75 %. У подростков, получивших первичный курс иммунизации бесклеточной коклюшной вакциной, эффективность вакцин АдСбк во время вспышек коклюша в течение 1-го года после вакцинации составляла 73–75 % [20].

Таким образом, введение в Национальный календарь профилактических прививок ревакцинации ацеллюлярной вакциной детей 6 лет и старше, а также молекулярно-генетических и других методов ее диагностики позволит в значительной степени повысить этиологическую расшифровку, эффективность этиотропного лечения и выявляемость источников инфекции, необходимых в целом для совершенствования существующей системы эпидемиологического надзора за данной патологией.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

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

Литература

1. Rushby J., Miller M., Halsey N.A. Vaccine preventable diseases. In: Jamison D.T., Breman J.G., Measham A.R. et al., eds. Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press; 2006: 389–412.
2. Global Health Observatory Data Repository. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ChildMortREG100?lang=en>; accessed July 2015
3. Зайцев Е.М. Эпидемический процесс и вакцинопрофилактика коклюша. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 3: 103–105.
4. Ивашинникова Г.А., Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т. и др. Характеристика современных штаммов *B. pertussis* по структуре *ptxP* гена, кодирующего промоторную область коклюшного токсина. *Инфекционные болезни*: прил. 2012: 161.
5. Мазурова И.К., Борисова О.Ю., Комбарова С.Ю. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных в различные периоды эпидемического процесса коклюшной инфекции. *Журнал молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2005; 4: 21–25.
6. Алексеева И.А. Система обеспечения качества коклюшного компонента АКДС вакцины. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2: 77.
7. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика (справочник). М.: Континент-Пресс; 2011.
8. Wearing H.J., Rohani P. Estimating the duration of pertussis using immunity epidemiological signatures. *PLoS Pathogens*. 2009. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000647
9. Дружинина Т.А. Эпидемиология коклюша в Ярославской области на современном этапе. *Инфекционные болезни*: прил. 2010: 100.
10. Ценева Г.Я., Курова Н.Н. Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша, лабораторная диагностика коклюшной инфекции на современном этапе (литературный обзор). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2003; 4: 329–341.
11. Буланова И.А., Титова Л.В., Емец О.А. Серологическая диагностика коклюша. *Инфекционные болезни*: прил. 2011: 59.
12. WHO SAGE pertussis working group Background paper SAGE April 2014. <http://www.who.int/>
13. Heininger U., Stehr K., Cherry J.D. Serious pertussis overlooked in infants. *Eur. J. Pediatr.* 1992; 151: 342–343. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02113254>.
14. World Health Organization. 2014. Immunization, vaccines and biologics (pertussis). World Health Organization, Geneva, Switzerland. Accessed 31 January 2015. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/
15. Leung A.K., Robson W.L., Davies H.D. Pertussis in adolescent. *Adv. Ther.* 2007; 24 (2): 353–361.
16. Семенова Л.В., Романенко В.В., Скорюнова Т.В. Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в Свердловской области. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2: 53.
17. Knuf M., Zepp F., Meyer C. et al. Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population. *Vaccine*. 2006; 24: 2043–2048. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.11.024>
18. Thierry-Carstensen B., Jordan K., Uhling H.H. et al. A randomised, double-blind, noninferiority clinical trial on the safety and immunogenicity of a tetanus, diphtheria and monocomponent acellular pertussis (Tdap) vaccine in comparison to a tetanus and diphtheria (Td) vaccine when given as booster vaccinations to healthy adults. *Vaccine*. 2012; 30: 5464–5471. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.073>
19. Purdy K.W., Hay J.W., Botteman M.F., Ward J.I. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in ado-

lescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 20–28. <http://dx.doi.org/10.1086/421091>

20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения АДАСЕЛЬ (Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная).
- Поступила 30.08.16
УДК [616.98:579.841.94]-085.371
- ## References
1. Rushby J., Miller M., Halsey N.A. Vaccine preventable diseases. In: Jamison D.T., Breman J.G., Measham A.R. et al., eds. Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press; 2006: 389–412.
 2. Global Health Observatory Data Repository. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ChildMortREG100?lang=en; accessed July 2015>
 3. Zaytsev E.M. Epidemiology and pertussis prevention using vaccination. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2013; 3: 103–105 (in Russian).
 4. Ivashinnikova G.A., Borisova O.Yu., Gadua N.T. et al. Characterization of recent B.pertussis strains according to structure of ptxP gene coding pertussis toxin. *Infektsionnye bolezni: pril.* 2012; 161 (in Russian).
 5. Mazurova I.K., Borisova O.Yu., Kombarova S.Yu. et al. Molecular characterization of штаммов Bordetella strains identified in different epidemiological periods. *Zhurnal molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2005; 4: 21–25 (in Russian).
 6. Alekseeva I.A. Provision of pertussis component quality in AKDS vaccine. *Infektsiya i immunitet*. 2012; 2: 77 (in Russian).
 7. Tatochenko V.K., Ozeretskovskiy N.A., Fedorov A.M. Immunoprevention (a reference book). Moscow: Kontinent-Press; 2011 (in Russian).
 8. Wearing H.J., Rohani P. Estimating the duration of pertussis using immunity epidemiological signatures. *PLoS Pathogens*. 2009. DOI: 0.1371/journal.ppat.1000647
 9. Druzhinina T.A. Current pertussis epidemiology in Yaroslavl' region. *Infektsionnye bolezni: pril.* 2010; 100 (in Russian).
 10. Tseneva G.Ya., Kurova N.N. Microbiological characterization of causative pathogen and modern laboratory diagnosis of pertussis (a review). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2003; 4: 329–341 (in Russian).
 11. Bulanova I.A., Titova L.V., Emets O.A. Serological diagnosis of pertussis. *Infektsionnye bolezni: pril.* 2011; 59 (in Russian).
 12. WHO SAGE pertussis working group Background paper SAGE April 2014. <http://www.who.int/>
 13. Heininger U., Stehr K., Cherry J.D. Serious pertussis overlooked in infants. *Eur. J. Pediatr.* 1992; 151: 342–343. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02113254>
 14. World Health Organization. 2014. Immunization, vaccines and biologics (pertussis). World Health Organization, Geneva, Switzerland. Accessed 31 January 2015. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/
 15. Leung A.K., Robson W.L., Davies H.D. Pertussis in adolescent. *Adv. Ther.* 2007; 24 (2): 353–361.
 16. Semenova L.V., Romanenko V.V., Skoryunova T.V. Pertussis monitoring in children of Sverdlovsk region. *Infektsiya i immunitet*. 2012; 2: 53 (in Russian).
 17. Knuf M., Zepp F., Meyer C. et al. Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population. *Vaccine*. 2006; 24: 2043–2048. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.11.024>
 18. Thierry-Carstensen B., Jordan K., Uhling H.H. et al. A randomised, double-blind, noninferiority clinical trial on the safety and immunogenicity of a tetanus, diphtheria and monocomponent acellular pertussis (Tdap) vaccine in comparison to a tetanus and diphtheria (Td) vaccine when given as booster vaccinations to healthy adults. *Vaccine*. 2012; 30: 5464–5471. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.073>
 19. Purdy K.W., Hay J.W., Botteman M.F., Ward J.I. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 20–28. <http://dx.doi.org/10.1086/421091>
 20. A leaflet of ADACEL (a combined absorbed vaccine for prevention of diphtheria (with reduced antigen amount), tetanus and pertussis [acellular vaccine]) (in Russian).

Received August 30, 2016
UDC [616.98:579.841.94]-085.371

Информация об авторах

Миндлина Алла Яковлевна – д. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (916) 935-38-51; e-mail: mindlina@1msmu.ru
Полибин Роман Владимирович – к. м. н., кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (926) 349-52-43; e-mail: polibin@bk.ru

Author information

Mindlina Alla Yakovlevna, MD, Associate Professor at Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 935-38-51; e-mail: mindlina@1msmu.ru
Polibin Roman Vladimirovich, PhD, Associate Professor at Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 935-38-51; e-mail: mindlina@1msmu.ru

Влияние индакатерола на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Н.Ш.Загидуллин, Ю.Ф.Сафина, Р.Х.Зулкарнеев, Ю.Г.Азнабаева, Г.М.Нуртдинова, Ш.З.Загидуллин

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

Резюме

Респираторная и сердечно-сосудистая системы тесно взаимосвязаны, при этом терапия бронходилататорами при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) может оказывать влияние и на состояние сердечно-сосудистой системы. *Цель.* Изучение влияния ингаляционного β -агониста индакатерола на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ, в т. ч. в зависимости от приверженности лечению. *Материалы и методы.* В проспективном нерандомизированном исследовании у пациентов ($n = 25$) с ХОБЛ среднетяжелой степени, принимавших индакатерол, в течение 3 мес. до и после терапии проведено эхокардиографическое обследование, определены артериальная жесткость, скорость пульсовой волны, вариабельность ритма сердца и комплаентность терапии. *Результаты.* Через 3 мес. отмечена тенденция к уменьшению размеров полостей сердца, снижению давления в легочной артерии, улучшению сократительной способности сердца и улучшению вегетативного статуса. При этом достоверных изменений функции внешнего дыхания не отмечено, а наиболее выраженные изменения наблюдались у 18 комплаентных пациентов. *Заключение.* Показано позитивное влияние индакатерола в дозе 150 мг в сутки на статус сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, индакатерол, артериальная жесткость, сократимость правого желудочка, вариабельность ритма сердца.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-570-577

Cardiovascular effects of indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease

N.Sh.Zagidullin, Y.F.Safina, R.H.Zulkarneev, Y.G.Aznabaeva, Sh.Z.Zagidullin

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

Summary

The aim of this study was to investigate cardiovascular effects of the inhaled beta-agonist indacaterol in COPD patients. *Methods.* In this prospective real-life nonrandomized study, 25 patients with moderate COPD were treated with indacaterol for 3 months. Lung function testing, echocardiography, measurements of arterial stiffness, pulse wave velocity, heart rate variability and compliance were done. *Results.* Tendencies to the heart size reduction, decrease in the pulmonary artery pressure, improvement in the heart contractility and autonomous functions were seen after 3 months of the therapy. The lung function parameters did not change reliably. These changes were more significant in compliant patients (18 of 25). *Conclusions.* Therapy of COPD patients with indacaterol 150 mg daily improved the cardiovascular status.

Key words: COPD, indacaterol, arterial stiffness, right heart contractility, heart rate variability.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой поддающееся лечению и профилактике заболевание, которое характеризуется стойким снижением объема воздушного потока и сопровождается патологической воспалительной реакцией в дыхательных путях и легких в ответ на воздействие газов и частиц [1]. В качестве терапии первой линии при ХОБЛ легкой или средней степени тяжести рекомендуется применение бронходилататоров. В настоящее время существуют бронходилататоры различного механизма действия и типов — β -адреномиметики короткого действия, М-холинолитики короткого действия, длительно действующие β -адреномиметики (ДДБА) и М-холиномиметики (ДДХМ) [1]. В настоящее время предпочтение отдается препаратам длительного и ультрадлительного действия.

Молекула индакатерола создана из модифицированной гидрофильной головной группы молекулы формотерола, что обеспечивает его высокую внут-

реннюю активность, и липофильного хвоста — более ригидного, компактного и короткого по сравнению с салметеролом [2]. Это позволяет отнести данный препарат к β -агонистам ультрадлительного действия. Рекомендуемая доза индакатерола для пациентов с ХОБЛ составляет 150 или 300 мкг 1 раз в сутки, для доставки препарата в дыхательные пути используется капсульный дозированный порошковый ингалятор Бризхалер.

ХОБЛ различной степени тяжести в более чем в 50 % случаев сопутствуют взаимоотяжеляющие кардиоваскулярные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), аритмии и другая патология [3, 4], развитию которых способствуют средний и пожилой возраст пациентов, курение, низкий комплаенс и т. п. Показано, что многие препараты, которые используются в лечении ХОБЛ, оказывают негативное действие на сердечно-сосудистую систему, например, при использовании β -агонистов и метилксан-

тинов, обладающих проаритмогенным влиянием (что может быть неблагоприятным фактором при ИБС), увеличиваются частота сердечных сокращений (ЧСС) и потребность в кислороде [5, 6]. Кроме того, остается неясным и влияние бронхолитических препаратов на артериальную жесткость, вариабельность ритма сердца (ВРС) и состояние правых отделов сердца, в частности размеры правых полостей сердца, среднее диастолическое давление левого желудочка (ЛЖ) и т. п. При хронических заболеваниях легких в связи с частым вовлечением в патологический процесс правых отделов сердца, например развитием вторичной легочной гипертензии и легочного сердца, в случае ХОБЛ особенно важным становится контроль состояния именно данных отделов сердца. Из-за весьма затруднительного определения фракции выброса правого желудочка (ПЖ) используются другие эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры. Одним из таких параметров является показатель TAPSE (*Tricuspid Annulus Plane Systolic Exertion* – плоскостная экскурсия кольца трикуспидального клапана), который коррелирует со временем дожития [7]. Уменьшение данного параметра на < 15 мм свидетельствует о нарушении сократительной способности ПЖ, декомпенсации его систолической функции, снижении продолжительности жизни, а его повышение – об улучшении его сократительной способности и прогноза жизни больных соответственно [8].

Целью последовательного проспективного *open-label* нерандомизированного без группы сравнения (рис. 1) исследования КРОС (Кардиоваскулярные и Респираторные эффекты Онбрез и Сибри) явилось изучение влияния 3-месячной терапии пролонгированным β_2 -агонистом индакатеролом (Онбрез) 150 мг 1 раз в сутки на состояние кардиоваскулярной системы – жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны (СПВ), ВРС и различных отделов сердца больных ХОБЛ среднетяжелой степени.

В данной статье приводятся результаты исследования кардиоваскулярных эффектов индакатерола.

Материалы и методы

Обследованы лица с клиническим диагнозом ХОБЛ среднетяжелой степени ($n = 25$: 21 мужчина, 4 женщины; средний возраст – $63,19 \pm 2,60$ года) [1], получавшие индакатерол 150 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес. Все больные являлись курильщиками. В 68 % случаев у пациентов отмечены сердечно-сосудистые заболевания (АГ и / или ИБС). Больные наносили



Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: * – отмывочный период увеличивался с 2 до 7 дней, если пациент до этого принимал индакатерол ≤ 1 мес.

Figure 1. The study design

3 визита: визит скрининга; визит 1 – перед терапией препаратом Онбрез; визит 2 – спустя 90 ± 7 дней по окончании лечения. Кроме оценки клинической эффективности и безопасности терапии, в рамках данного проекта на визитах 1 и 2 проведено также исследование состояния респираторной и сердечно-сосудистой систем (жесткость сосудистой стенки, СПВ, ВРС и ЭхоКГ).

Характеристика пациентов в группе исследования представлена в табл. 1.

Критерии включения в исследование:

- наличие информированного согласия, подписанного пациентом на визите скрининга;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 30–70 %; индекс Тиффно (соотношение показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ) $< 0,7$;
- возраст не моложе 40 лет;
- курение ≥ 10 пачко-лет;
- выраженность одышки с оценкой по шкале mMRC ≥ 1 балла на визите 1;
- способность активно участвовать в выполнении процедур исследования и самостоятельно принимать препарат.

Критерии исключения:

- значительные нарушения ритма сердца (мерцательная аритмия, трепетание предсердий, экстрасистолия, АВ-блокада, синдром слабости синусового узла, имплантированный электрокардиостимулятор);
- прием индакатерола > 1 мес. до скрининга;
- постоянный прием таблетированных глюкокортикостероидов (ГКС);
- обострение ХОБЛ с госпитализацией / приемом курса антибактериальных препаратов за 30 дней до скрининга;
- тяжелое течение / обострение сопутствующих заболеваний;
- ИМТ > 30 кг / м²;
- наличие бронхиальной астмы в анамнезе;

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Characteristics of patients

Параметр	Значение
Возраст, годы	$63,19 \pm 2,60$
Пол, n (%):	
мужской	21 (84)
женский	4 (16)
Стаж курения, пачко-лет	$48,3 \pm 7,2$
Степень ХОБЛ, n (%):	
средняя	14 (56)
тяжелая	11 (40)
Рост, см	$171,3 \pm 1,9$
Масса тела, кг	$73,7 \pm 2,7$
ИМТ, кг / м ²	$25,3 \pm 1,1$
Сопутствующие заболевания, n (%):	
АГ	11 (44)
ИБС	6 (24)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

- пероральный, внутримышечный, внутривенный прием ГКС, в т. ч. в течение 1 мес. до скрининга;
- значительная деформация грудной клетки;
- резекция легких;
- туберкулез (активная форма или в процессе лечения);
- пневмония, в т. ч. в течение 1 мес. до скрининга;
- постоянная кислородотерапия.

Разрешенные в ходе исследования респираторные препараты:

- короткодействующие β -агонисты (сальбутамол) в качестве терапии неотложной помощи;
- при неэффективности индакатерола дополнительно разрешен прием М-холинолитика короткого или длительного действия (ипратропий или тиотропия бромид);
- метилксантины;
- прием антибактериальных препаратов в случае обострения при условии продолжения терапии препаратом Онбрез после обострения.

Запрещенные в ходе исследования препараты:

- ингибиторы фосфодиэстеразы-4;
- фенотерол + ипратропий (Беродуал);
- ГКС для парентерального, внутримышечного или перорального применения;
- ингаляционные ГКС (иГКС);
- небулайзерная терапия бронхолитическими препаратами и / или иГКС.

У пациентов оценивались объективный статус, ЧСС, артериальное давление (АД), прием препаратов до скрининга для лечения ХОБЛ, сопутствующие заболевания; проводились физикальное обследование и спирометрия с бронходилатационным тестом, а также повторная спирометрия через 15 мин после приема 400 мг сальбутамола через спейсер по стандартам *American Thoracic Society* (2011). Затем с помощью апланационной тонометрии с программой внутреннего контроля качества (Сфигмакор, Австралия) проводилось определение жесткости сосудистой стенки и СПВ с оценкой следующих параметров: систолическое аортальное (Sp), диастолическое (Dp), пульсовое давление (Pr), амплификация Pr, амплифицированное давление (AP), соотношение пиков P_2 / P_1 кривой и давления амплификации к пульсовому давлению в аорте (AP / PP). Затем проводилось определение ВРС в течение 10 мин в лежачем положении (Сфигмакор, Австралия) с определением индекса триангуляции, RMSSD (стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN, полученных за все 5-минутные участки), SDANN (стандартное отклонение всех NN-интервалов, отражающее все периодические составляющие ВРС), максимальные значения частотных спектров — HF (*high frequency* — высокая частота спектра) и LF (*low frequency* — низкая частота спектра), нормализованные показатели спектров, соотношение спектров LH / HF. После этого выполнялась ЭхоКГ с определением следующих показателей:

- фракции выброса (ФВ) и укорочения (ФУ) ЛЖ;
- среднее диастолическое давление в легочной артерии (СДЛА);

- TAPSE;
- конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры желудочков и предсердий.

После обследования пациенты 1 раз принимали 1 ингаляцию Онбрезом 150 мг с помощью ингалятора Бризхайлер под контролем исследователей. В последующем им было рекомендовано принимать данный препарат ежедневно 1 раз в сутки утром.

Через 90 ± 7 дней на визите 2 все указанные процедуры визита 1 повторялись, при этом учитывались безопасность терапии, наличие обострений, количество использованных циклов антибактериальной терапии, побочные эффекты, число вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций. Кроме того, оценивалась комплаентность пациентов, в зависимости от которой пациенты были разделены на 2 группы: комплаентные (прием препарата 80–120 %_{долж.}) и некомплаентные (прием препарата < 80 %). Комплаентность определялась по пустым упаковкам препарата, принесенным пациентами на визит 2, а в случае отсутствия последних — со слов больного.

При наличии обострения с необходимостью приема парентеральных или оральных ГКС и антибактериальных препаратов исследование не прерывалось, а фиксировалось как конечная точка на визите 2.

Исследование одобрено этическим комитетом при ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 города Уфа». Результаты в группах представлены в виде средних значений (M) и среднего квадратичного отклонения (m). Статистический анализ проводился с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

До начала исследования 2 (8 %) больных не принимали ингаляционную терапию; 2 (8 %) — использовали только сальбутамол по требованию; 7 (28 %) — Беродуал; 20 (80 %) — ДДБА (форадил, индакатерол); 9 (36 %) пациентов постоянно принимали длительно действующие холинолитические препараты (ДДХЛ) (тиотропия бромид, гликопирроний). Ни один из пациентов не принимал только иГКС; 7 (28 %) больных получали комбинацию ДДБА + ДДХЛ; 1 (4 %) — ДДБА + иГКС (Серетид).

Через 3 мес. терапии индакатеролом все пациенты нанесли визит 2 (табл. 2). За данный период серьезных нежелательных явлений, госпитализаций

Таблица 2
Безопасность исследования на визите 2, n (%)
Table 2
Safety of the therapy at the visit 2, n (%)

Параметр	Число пациентов
Несерьезное нежелательное явление	1 (4)
Серьезное нежелательное явление	0
Вызовы скорой медицинской помощи	0
Госпитализации	0
Циклы антибактериальной терапии	1 (4)
Смерть	0

и смертей не отмечено. В 1 случае у пациента развился острый фарингит предположительно вирусной этиологии, по поводу которого проведено амбулаторное лечение с приемом антибактериального препарата ципрофлоксацина в течение 6 дней. Изменений терапии сопутствующих заболеваний на момент визита не выявлено.

На визите 2 по сравнению с визитом 1 достоверных ($p > 0,05$) изменений ОФВ₁, ФЖЕЛ, индекса Тиффно и сатурации кислородом (табл. 3) не отмечено. По анкетным данным шкалы mMRC выявлена тенденция ($p = 0,067$), а по САТ – достоверное снижение количества баллов ($p = 0,027$; рис. 2).

В соответствии с протоколом исследования через 3 мес. на визите 2 пациенты были обследованы повторно. Отмечена тенденция к снижению как периферического, так и аортального (центрального) систолического (Sp) и диастолического (Dp) давления ($p > 0,05$). С другой стороны, наблюдалась тенденция к амплификации пульсовой волны (увеличение параметров AP; P₂ / P₁; AP / PP). СПВ снизилась на 0,74 м / с, однако достоверности достичь не удалось ($p = 0,71$). При анализе ВРС установлен тренд к увеличению высокочастотного ($p = 0,45$) и снижению –

Таблица 3
Изменение респираторных показателей между визитами

Table 3
Change in respiratory parameters during the study

Параметр	Визит 1	Визит 2
Анкета mMRC, баллы	1,52 ± 0,2	1,29 ± 0,12
Анкета САТ, баллы	13,7 ± 1,3	11,42 ± 1,13*
ОФВ ₁ , %долж.	54,1 ± 3,65	54,2 ± 3,2
ФЖЕЛ, %долж.	68,7 ± 2,48	71,6 ± 2,8
Индекс Тиффно, %долж.	59,56 ± 2,7	59,1 ± 2,7
SpO ₂ , %	96,75 ± 1,25	97,1 ± 0,3

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

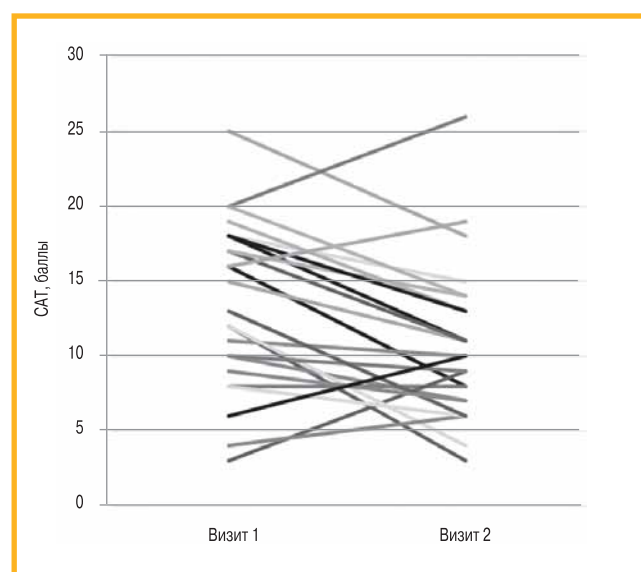


Рис. 2. Достоверное уменьшение количества баллов по шкале САТ в динамике
Figure 2. A significant reduction in CAT score

Таблица 4
Динамика изменения показателей кардиоваскулярных параметров
Table 4
Change in cardiovascular parameters during the study

Параметр	Визит 1; n = 25	Визит 2; n = 25
ЧСС (среднее по 10 мин записи) в минуту	71,62 ± 2,20	70,95 ± 2,60
САД, мм рт. ст.	132,38 ± 3,50	129,43 ± 3,66
ДАД мм рт. ст.	81,33 ± 2,25	77,33 ± 2,32
Артериальная жесткость:		
Sp	121,19 ± 2,95	118,42 ± 3,35
Dp	82,33 ± 2,21	78,12 ± 2,30
Pp	38,86 ± 2,67	40,29 ± 2,93
Амплификация Pp, %	131,95 ± 2,93	131,90 ± 3,52
AP, мм рт. ст.	9,62 ± 0,92	11,57 ± 1,80
P ₂ / P ₁ , %	24,62 ± 1,88	26,9 ± 2,9
AP / PP, %	24,86 ± 1,37	27,10 ± 2,29
BPC:		
RMSSD	37,70 ± 8,31	38,7 ± 8,6
HRV Triangular Index	6,38 ± 0,62	6,10 ± 0,45
SDNN Index	32,51 ± 3,3	33,88 ± 3,30
SDANN	7,7 ± 2,5	8,95 ± 1,88
LF, норма	59,10 ± 4,72	48,61 ± 5,30
HF, норма	40,90 ± 4,72	51,39 ± 5,30
LF / HF ratio	2,48 ± 0,65	1,38 ± 0,23*
TP	1 119,81 ± 395,40	1 416,25 ± 495,00
СПВ, м / с	8,92 ± 0,63	8,18 ± 0,58
SpO ₂ , %	96,75 ± 1,25	97,10 ± 0,27

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

низкочастотного ($p = 0,17$) спектров, показано значимое смещение соотношения между спектрами в сторону высокочастотного спектра ($с 2,48 ± 0,65$ до $1,38 ± 0,23$; $p = 0,029$). Отмечена тенденция к увеличению сатурации кислородом ($с 96,75 ± 1,25$ до $97,1 ± 0,27$; $p = 0,21$) (табл. 4).

Почти по всем систолическим и диастолическим размерам полостей сердца при ЭхоКГ установлена

Таблица 5
Динамика изменений показателей ЭхоКГ
Table 5
Change in echocardiographic parameters during the study

Параметр	Визит 1	Визит 2
КДР ЛЖ, мм	43,80 ± 1,99	44,14 ± 1,55
КСР ЛЖ, мм	32,40 ± 2,06	29,29 ± 1,60
КДР ПЖ, мм	25,80 ± 0,96	25,62 ± 0,94
КСР ПЖ, мм	18,55 ± 0,94	18,57 ± 0,89
КДР ЛП, мм	46,93 ± 1,60	41,00 ± 2,03*
КСР ЛП, мм	35,13 ± 1,59	31,90 ± 1,60
КДР ПП, мм	41,47 ± 1,40	36,90 ± 1,74*
КСР ПП, мм	36,00 ± 1,82	31,90 ± 1,72
ФВ (Teicholz), %	64,90 ± 2,24	66,60 ± 1,64
ФУ, %	35,70 ± 1,80	37,29 ± 1,15
СДЛА, мм	28,52 ± 1,82	26,57 ± 1,34*
TAPSE, мм	18,57 ± 0,74	22,10 ± 0,64**

Примечание: * – $p < 0,05$ между визитами; ** – $p < 0,001$ между визитами.
Note: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

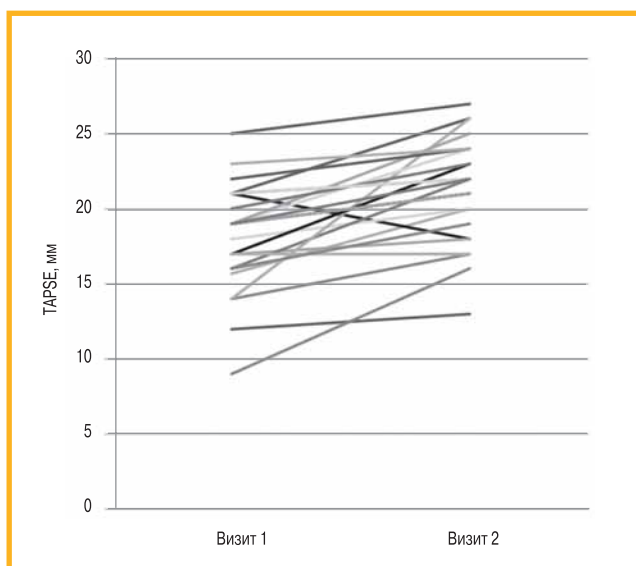


Рис. 3. Достоверное увеличение параметра TAPSE на фоне терапии индакатеролом

Figure 3. A significant improvement in TAPSE value (mm) under the treatment with indacaterol

тенденция к их снижению (кроме КДР ЛЖ), при этом диастолические размеры обоих предсердий — достоверно ($p = 0,045$ для КДР левого предсердия (ЛП) и $p = 0,041$ — для КДР правого предсердия (ПП)). Выявлено также снижение СДЛА с $30,08 \pm 2,52$ до $27,46 \pm 2,01$ мм ($p = 0,033$). При использовании индакатерола 150 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес. с высокой степенью достоверности увеличился показатель TAPSE — с $18,57 \pm 0,74$ до $22,10 \pm 0,64$ мм ($p = 0,0004$). Помимо указанных эффектов для ПЖ, отмечена тенденция к увеличению ФВ и ФУ ЛЖ (табл. 5, рис. 3).

У 3 (33,3 %) пациентов на визите 2 установлен очень низкий комплаенс — они прекратили принимать препарат через 1 мес. после начала исследования. В 5 случаях комплаенс составил 50–75 %. Пациенты, досрочно прекратившие прием индакатерола, в дальнейшем или не принимали ингаляционные препараты, или ограничивались короткодействующими β -агонистами типа сальбутамола или комбинированным препаратом Беродуал. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я ($n = 17$) — высокого ($99,00 \pm 0,53$ %); 2-я ($n = 8$) — низкого ($44,5 \pm 18,1$ %)

комплаенса. При анализе респираторных параметров (табл. 6) в группе комплаентных больных отмечено достоверное снижение показателей анкеты САТ ($p = 0,01$) в отличие от группы некомплаентных пациентов, в которой средние значения баллов не изменились ($p = 0,97$).

У больных, которые в течение 3 мес. не прекращали прием индакатерола, при анализе кардиоваскулярных параметров (табл. 7) выявлены более позитивные изменения: в 1-й группе достоверно сократилось КСР ЛП ($p = 0,031$), увеличился показатель TAPSE ($p = 0,0005$ в 1-й группе и $p = 0,0061$ — во 2-й) и снизилось Dp ($p = 0,041$). Во 2-й группе достоверно повысился только показатель TAPSE ($p = 0,039$). Кроме того, в 1-й группе при воздействии препарата недостоверно уменьшилась активность высокочастотного (*Abs HF Power*) и низкочастотного (*Abs LF Power*) спектра ВРС и общая мощность (*Total Power*; для всех $p < 0,05$), а во 2-й группе все эти параметры снизились достоверно ($p = 0,0013$; $p = 0,034$; $p = 0,028$ соответственно).

Как известно, хронические респираторные заболевания, такие как ХОБЛ, могут сопровождаться значительными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы с развитием легочного сердца, вторичной легочной гипертензии, нарушений нервной регуляции ритма сердца [1]. Кроме того, весьма часто встречается сочетание ХОБЛ и АГ и ИБС, которое ухудшает течение заболевания [5, 9, 10]. Имеются данные о том, что используемые в лечении ХОБЛ бронходилататоры способны воздействовать не только на респираторные показатели, такие как ОФВ₁, но и на параметры состояния сердечно-сосудистой системы [6]. Кроме того, при снижении комплаенса приема препаратов может нивелироваться их позитивный эффект [11].

В исследование КРОС были включены пациенты с установленным диагнозом ХОБЛ среднетяжелой степени с анамнезом курения ≥ 10 пачко-лет, которые до этого не получали или получали индакатерол < 1 мес. Онбрез назначался на 3 мес. в дозировке 150 мг 1 раз в сутки через устройство Бризхайлер. До назначения и через 3 мес. пациентам проводились спирометрия с бронходилатационным тестом, пульсоксиметрия, оценка артериальной жесткости, СПВ и ВРС, ЭхоКГ с определением параметров разных

Таблица 6
Динамика изменения показателей на визите 2 в зависимости от комплаенса пациентов
Table 6
Change in the parameters measured at the visit 2 according to patients' compliance

Параметр	Высокий комплаенс; $n = 17$		Низкий комплаенс; $n = 8$	
	визит 1	визит 2	визит 1	визит 2
САТ	14,92 $\pm$ 1,50	11,30 $\pm$ 0,95*	11,63 $\pm$ 2,30	11,63 $\pm$ 2,70
mMRC	1,69 $\pm$ 0,26	1,30 $\pm$ 0,13	1,25 $\pm$ 0,31	1,25 $\pm$ 0,25
ОФВ ₁	52,50 $\pm$ 4,58	51,30 $\pm$ 3,96	56,56 $\pm$ 6,40	59,0 $\pm$ 5,3
ФЖЕЛ	67,60 $\pm$ 3,39	69,50 $\pm$ 3,76	70,50 $\pm$ 3,64	75,0 $\pm$ 4,0
Индекс Тиффно	59,10 $\pm$ 3,01	58,27 $\pm$ 3,80	60,40 $\pm$ 5,40	60,6 $\pm$ 3,9

Примечание: * — $p < 0,05$.

Note. *, $p < 0,05$.

Таблица 7

Динамика изменений показателей между визитами 1 и 2 в зависимости от комплаентности пациентов
Table 7
Change in the parameters measured at the visits 1 and 2 according to patients' compliance

Параметр	Высокий комплаенс; n = 17		Низкий комплаенс; n = 8	
	визит 1	визит 2	визит 1	визит 2
КСР ЛП, мм	44,00 ± 2,18	37,69 ± 2,14*	42,00 ± 4,39	38,50 ± 3,12
КДР ЛП, мм	35,50 ± 2,18	31,83 ± 1,54	34,4 ± 2,2	32,00 ± 3,72
КСР ПП, мм	40,08 ± 1,35	39,23 ± 1,84	40,63 ± 2,14	38,13 ± 2,04
КДР ПП, мм	35,40 ± 2,37	33,29 ± 2,34	37,20 ± 2,99	29,50 ± 2,22
СДЛА, мм	30,08 ± 2,53	27,46 ± 2,01	26,00 ± 2,35	25,13 ± 1,29
TAPSE, мм	19,00 ± 0,78	21,92 ± 0,80**	17,88 ± 1,51	22,38 ± 1,13*
ФВ, %	64,85 ± 3,57	65,23 ± 2,49	65,00 ± 1,45	68,75 ± 1,36
ФУ, %	36,00 ± 2,96	36,00 ± 1,65	35,25 ± 1,01	39,38 ± 1,19
Др, мм рт. ст.	83,85 ± 3,17	76,23 ± 3,33*	79,88 ± 2,75	81,25 ± 2,61
Мр, мм рт. ст.	99,92 ± 3,25	93,85 ± 3,67	96,13 ± 1,78	96,50 ± 2,20
Рр, мм рт. ст.	39,08 ± 3,38	42,46 ± 4,03	38,50 ± 4,64	36,75 ± 4,03
Амплификация Рр, %	128,77 ± 3,22	127,77 ± 3,62	137,13 ± 5,41	138,63 ± 6,80
АР, мм рт. ст.	10,54 ± 1,20	13,38 ± 2,38	8,13 ± 1,37	8,63 ± 2,44
P ₂ / P ₁ , %	26,85 ± 2,28	29,54 ± 3,18	21,00 ± 2,97	22,63 ± 5,35
AP / PP, %	26,38 ± 1,96	29,00 ± 2,89	22,38 ± 1,39	24,00 ± 3,70
СПВ, м / с	9,27 ± 0,87	7,59 ± 0,69	8,68 ± 0,92	8,68 ± 0,92
ЧСС в минуту	70,54 ± 2,52	69,92 ± 3,07	73,88 ± 3,92	73,88 ± 3,92
RMSSD	39,26 ± 12,85	44,62 ± 13,50	37,99 ± 7,88	37,99 ± 7,88
BPC Triangular Index	5,47 ± 0,40	5,85 ± 0,66	7,74 ± 1,37	7,74 ± 1,37
SDANN	5,35 ± 0,68	7,51 ± 1,86	14,58 ± 6,47	14,58 ± 6,47
LF, норма	55,42 ± 6,24	46,55 ± 7,12	66,18 ± 6,62	51,19 ± 7,93
HF, норма	44,58 ± 6,24	53,45 ± 7,12	33,83 ± 6,62	48,81 ± 7,93
LF / HF	1,92 ± 0,46	1,33 ± 0,30	3,43 ± 1,32	1,41 ± 0,40
Abs LF Power	206,46 ± 61,30	261,85 ± 87,21	811,13 ± 329,18	148,0 ± 48,3**
Abs HF Power	547,62 ± 383,05	650,54 ± 401,60	603,00 ± 341,01	168,29 ± 62,24*
Total Power	1 121,46 ± 599,92	1 508,69 ± 645,48	1 751,38 ± 742,97	519,71 ± 140,14*

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

Note. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

отделов сердца, прежде всего ПЖ с последующим анализом в зависимости от комплаенса приема препаратов. При этом исследуемые показатели анализировались в зависимости от комплаентности (прием препарата 80–100 и < 80 % соответственно в течение периода исследования). Известно, что при приеме индакатерола снижается легочная гиперинфляция, возрастает ОФВ₁, улучшается переносимость физической нагрузки и ежедневной физической активности [12, 13]. По данным показателям отмечено превосходство индакатерола перед тиотропия бромидом, формотеролом и сальметеролом [14–17]. В отличие от указанных крупных рандомизированных исследований, в исследовании КРОС достоверного снижения основных спирометрических показателей — ОФВ₁, ФЖЕЛ и индекса Тиффно — достичь не удалось, что, возможно, связано с разной степенью тяжести заболевания, небольшой продолжительностью исследования и ограниченной выборкой пациентов. Единственным респираторным параметром, показавшим достоверное снижение, было количество баллов по шкале САТ. Также по результатам исследования показана высокая безопасность терапии — не отмечено летальных исходов, госпитализаций и неблагоприятных кардиоваскулярных конеч-

ных точек. В 1 (3,33 %) случае пациент принимал 1 цикл антибактериальной терапии вследствие фарингита.

По данным метаанализа, у пациентов ($n = 4\ 635$) [18], принимавших индакатерол > 6 мес., при воздействии препарата риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо не увеличился. В частности частота сердечно-сосудистых конечных точек (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) по сравнению с плацебо не увеличивалась, удлинения интервала QT > 60 мс не отмечено; частота появления аритмий, по данным электрокардиографии по Холтеру, также не увеличилась. Более того, при приеме индакатерола наблюдалась тенденция к снижению риска смерти ($p = 0,054$). В данном исследовании практически по всем параметрам ЭхоКГ отмечена тенденция к уменьшению размеров всех 4 полостей сердца, а систолический размер левого и правого предсердий достоверно уменьшился. В соответствии с уменьшением размеров ЛП снизилось и СДЛА ($p = 0,033$). Разработано несколько методик оценки сократительной способности ПЖ, при этом одним из самых информативных способов является выявление показателя TAPSE, который по движению фиброзного кольца в М-режиме определяет контрак-

тильную способность ПЖ [7]. Увеличение данного параметра свидетельствует об улучшении сократительной способности ПЖ, а уменьшение — о его снижении [8]. В данном исследовании при приеме индакатерола в течение 3 мес. с высокой степенью достоверности увеличилась TAPSE с $18,57 \pm 0,74$ до $22,1 \pm 0,64$ мм ($p = 0,0004$). Помимо ПЖ, показана тенденция к увеличению ФВ и ФУ ЛЖ, а также к снижению Sp и Dp. Хотя достоверных изменений СПВ и SpO₂ не выявлено, отмечена тенденция к снижению первого и повышению второго параметра соответственно. При исследовании ВРС наблюдалась тенденция к увеличению высокочастотного спектра ВРС, который отражает активность симпатической системы и уменьшению — низкочастотного, в большей степени свидетельствующего о статусе парасимпатической нервной системы; баланс между высокочастотным / низкочастотным спектрами (параметр HF / LF) достоверно сдвинулся в сторону высокочастотного спектра или парасимпатической нервной системы ($p = 0,029$). В целом эффект индакатерола на сердечно-сосудистую систему у больных ХОБЛ можно охарактеризовать как снижение объемной нагрузки на предсердия, улучшение сократительной способности ПЖ и параметров ВРС, что подтверждает данные о безопасности и позитивных тенденциях на фоне приема препарата в ранее проведенных исследованиях [12, 18]. Возможно, данная закономерность обусловлена инотропным эффектом при взаимодействии β_2 -агониста индакатерола с β_1 -рецепторами.

Изменения показателей на визите 2 были изучены в зависимости от комплаенса терапии индакатеролом (группы с комплаенсом > 80 и < 80 %). При анализе данных (см. табл. 6, 7), позитивные изменения в группе комплаентных больных были более выражены, чем у некомплаентных. В частности, по шкале САТ отмечено более достоверное снижение у комплаентных больных ($p = 0,029$). Более выраженные изменения были отмечены со стороны сердечно-сосудистой системы — 1-й группе по сравнению со 2-й достоверно изменились размеры КДР ЛП, в большей степени увеличилась TAPSE и снизилось Dp. Кроме того, при нерегулярном приеме β -агониста уменьшились симпатический, парасимпатический спектры и общая мощность, что в 1-й группе не отмечено.

Заключение

Таким образом, в исследовании КРОС у больных ХОБЛ среднетяжелой степени терапия β -агонистом индакатеролом 150 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес. положительно влияла на некоторые кардиоваскулярные показатели: уменьшились размеры полостей сердца, повысились показатели сократительной способности ПЖ, улучшилась ВРС при отсутствии достоверной динамики респираторных показателей. Указанные позитивные изменения были более выражены при высокой комплаентности к терапии и снижались — при низкой.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ для молодых докторов наук (Загидуллин Н.Ш.).

There is no conflict of interest.

The study was supported by RF President's grant for young scientists (N.Sh.Zagidullin).

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2013) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available from www.goldcopd.com
2. Beeh K.M., Beier J. Indacaterol: a new once daily long-acting beta2-adrenoceptor agonist. *Core Evidence*. 2009; 4: 37–41.
3. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD*. 2010; 7: 5–10.
4. Konecny T., Park J.Y., Somers K.R. et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol*. 2014; 114 (2): 272–277.
5. Zulkarneev R., Zagidullin N., Abdrahmanova G. et al. Ivabradine prevents heart rate acceleration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease after salbutamol inhalation. *Pharmaceuticals*. 2012; 5 (4): 398–404.
6. Hanrahan J.P., Grogan D.R., Baumgartner R.A. et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87 (6): 319–328.
7. Karvandi M., Piranfar M.A., Ghaffaripour M. et al. An alternative method for perioperative estimation of pulmonary artery systolic pressure by echocardiography. *Shiraz E-Med. J*. 2007; 8 (4): 174–182.
8. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174 (9): 1034–1041.
9. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol*. 2006; 16: 63–70.
10. Schneider C., Bothner U., Jick S.S., Meier C.R. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur. J. Epidemiol*. 2010; 25 (4): 253–260.
11. Sanduzzi A., Balbo P., Candoli P. et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip. Respir. Med*. 2014; 9: 60.
12. Rossi A., Polese G. Indecaterol: a comprehensive review. *Intern. J. COPD*. 2013; 8: 353–363.
13. Авдеев С.Н. Онбрез Бризхалер: актуальные вопросы. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (3): 79–86.
14. Buhl R., Dunn L.J., Disdier C. et al. Intensity study investigators Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur. Respir. J*. 2011; 38: 797–803.
15. Kerwin E., Hébert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J*. 2012; 40: 1106–1104.
16. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010; 65: 473–479.

17. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- μ g Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 273–279.
18. Worth H., Fan Chung K., Felser K. et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 571–579.

Поступила 30.01.16
УДК 616.24-036.12-085.23

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2013) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available from www.goldcopd.com
2. Beeh K.M., Beier J. Indacaterol: a new once daily long-acting beta2-adrenoceptor agonist. *Core Evidence*. 2009; 4: 37–41.
3. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD*. 2010; 7: 5–10.
4. Konecny T., Park J.Y., Somers K.R. et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (2): 272–277.
5. Zulkarneev R., Zagidullin N., Abdrahmanova G. et al. Ivabradine prevents heart rate acceleration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease after salbutamol inhalation. *Pharmaceuticals*. 2012; 5 (4): 398–404.
6. Hanrahan J.P., Grogan D.R., Baumgartner R.A. et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine* (Baltimore). 2008; 87 (6): 319–328.
7. Karvandi M., Piranfar M.A., Ghaffaripour M. et al. An alternative method for perioperative estimation of pulmonary artery systolic pressure by echocardiography. *Shiraz E-Med. J.* 2007; 8 (4): 174–182.
8. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (9): 1034–1041.
9. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16: 63–70.
10. Schneider C., Bothner U, Jick S.S., Meier C.R. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur. J. Epidemiol.* 2010; 25 (4): 253–260.
11. Sanduzzi A., Balbo P., Candoli P. et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip. Respir. Med.* 2014; 9: 60.
12. Rossi A., Polese G. Indecaterol: a comprehensive review. *Intern. J. COPD*. 2013; 8: 353–363.
13. Avdeev S.N. Onbrez Breezhaler: actual issues. *Consilium Medicum* 2012; 14 (3): 79–86 (in Russian).

14. Buhl R., Dunn L.J., Disdier C. et al. Intensity study investigators Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 797–803.
15. Kerwin E., Hébert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1106–1014.
16. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010; 65: 473–479.
17. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- μ g Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 273–279.
18. Worth H., Fan Chung K., Felser K. et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 571–579.

Received January 30, 2016
UDC 616.24-036.12-085.23

Информация об авторах

Загидуллин Науфаль Шамилович – д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru
Сафина Юлиана Фадисовна – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: y.f.safina@mail.ru
Зулкарнеев Рустем Халитович – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: zrustem@mail.ru
Азнабаева Юлия Геннадьевна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: albert3574@rambler.ru
Нуртдинова Гузель Масхутовна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: guzel-doc@mail.ru
Загидуллин Шамиль Зарифович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru

Author information

Zagidullin Naufal' Shamilevich, MD, Professor at Department of Propae-
 deutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare
 Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru
Safina Yuliana Fadisovna, Resident Physician at Department of Propae-
 deutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare
 Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: y.f.safina@mail.ru
Zulkarneev Rustem Khalitovich, MD, Professor at Department of Propae-
 deutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare
 Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: zrustem@mail.ru
Aznabaeva Yuliya Gennad'evna, PhD, Associate Professor at Department of
 Propaeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University,
 Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: albert3574
 @rambler.ru
Nurtdinova Guzel' Maskhutovna, PhD, Associate Professor at Department
 of Propaeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University,
 Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: guzel-doc
 @mail.ru
Zagidullin Shamil' Zarifovich, MD, Professor, Head of Department of Pro-
 paeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Health-
 care Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru

Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений

Е.В.Болотова¹, А.В.Дудникова^{1,2}

1 – ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России: 350063, Краснодар, ул. М.Седина, 4;

2 – ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края: 350012, Краснодар, ул. Красных партизан, 6 / 2

Резюме

Цель. Изучение влияния частоты обострений на дисфункцию почек у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 200$) ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края с диагнозом ХОБЛ, установленным согласно рекомендациям GOLD (2015). Пациенты рандомизированы в 4 группы: А и В – с редкими (0–1 в год), С и D – с частыми (≥ 2 в год) обострениями. Группы А и D – с маловыраженными, В и С – с выраженными симптомами. С целью определения функции почек всем пациентам дважды в течение 6 мес. проводились расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД–ЕРІ, исследование уровня альбуминурии (АУ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). **Результаты.** По данным УЗИ у 106 (53 %) пациентов выявлены патологические изменения со стороны почек. По результатам доплерографии обнаружена положительная корреляция между индексом резистентности почечных сосудов (RІ) и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), а также прямая зависимость RІ от возраста. Получена отрицательная корреляция средней силы между показателем ОФВ₁ и уровнем АУ, а также корреляция между частотой обострений и величиной АУ. Диагноз хроническая болезнь почек (ХБП) установлен у 105 (52,5 %) пациентов с ХОБЛ. У 74 (37,0 %) больных ХОБЛ отмечалось стойкое снижение СКФ < 60 мл / мин / 1,73 м². Среди 126 (63 %) больных ХОБЛ с нормальным или несколько сниженным уровнем СКФ ХБП I–II стадии выявлена еще у 31 (15,5 %) пациента с учетом дополнительных методов исследования. Таким образом, диагноз ХБП I стадии установлен у 13 (6,5 %) больных ХОБЛ, II стадии – у 18 (9,0 %), IIIа стадии – у 54 (27,0 %), IIIб стадии – у 16 (8,0 %), IV стадии – у 4 (2,0 %). **Заключение.** ХБП выявлена у 52,5 % больных ХОБЛ. Частота ХБП была достоверно выше в группах С и D, в группах с частыми обострениями значительно чаще встречалась ХБП III–IV стадии. У 22,5 % пациентов с ХОБЛ обнаружена клинически значимая АУ. Выявлена достоверная положительная корреляция между тяжестью обструктивных нарушений и индексом резистентности почечных сосудов.

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

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583

Chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of exacerbations

Е.В.Болотова¹, А.В.Дудникова^{1,2}

1 – Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia;

2 – Krasnodar State Territorial Clinical Hospital No.2: 6/2, Krasnykh partisan str., Krasnodar, 350012, Russia

Summary

The aim of the study was to investigate a relationship between frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and renal dysfunction in patients with COPD. **Methods.** We examined 200 patients with COPD diagnosed according to GOLD, 2015. The patients were divided into 4 groups according to a rate of exacerbations of COPD and severity of symptoms. A and B groups had rare exacerbations (≤ 1 per year), C and D groups had frequent exacerbations (≥ 2 per year). Patients in A and D groups experienced less symptoms of COPD and patients in B and C groups had more symptoms. To investigate the renal function, glomerular filtration rate (GFR) was calculated in all patients twice during 6 months using the CKD–EPI formula; also, albuminuria (AU) was measured and renal ultrasonography was performed. **Results.** Pathological kidney disorders were found in 106 patients (53%). Positive correlations were found between the renal resistance index (RI) and FEV₁ and between RI and age of the patients. Inverse correlations were found between FEV₁ and increased AU and between frequency of exacerbations and AU. Chronic kidney disease (CKD) was diagnosed in 105 patients with COPD (52.5%). A persistent decrease in GFR < 60 ml/min/1.73m² was revealed in 74 patients with COPD (37.0%). Stage I – II CKD was diagnosed in 31 of 126 COPD patients with normal or slightly decreased GFR (15.5%). Thus, stage I CKD was diagnosed in 13 patients with COPD (6.5%), stage II CKD was diagnosed in 18 patients (9.0%), stage III A CKD was diagnosed in 54 patients (27.0%), stage III B CKD was diagnosed in 16 patients (8.0%), and stage IV CKD was diagnosed in 4 patients (2.0%). **Conclusions.** CKD was diagnosed in 52.5% of patients with COPD. The prevalence of CKD was significantly higher in C and D groups. Stage III – IV CKD was diagnosed in patients with frequent exacerbations of COPD significantly more often. Clinically significant AU could be related to higher cardiovascular risk. Renal dysfunction in COPD patients could be due to endothelial dysfunction and systemic effects of COPD.

Key words: chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation of COPD.

Высокая распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ассоциированных с ней рисков и системных проявлений представляет собой актуальную медико-социальную проблему, решение которой является одной из важнейших задач современного здравоохранения. С современных по-

зиций тяжесть ХОБЛ оценивается не только по спирометрическим показателям, а комплексно – во взаимосвязи с выраженностью симптомов, частотой обострений, наличием сопутствующих заболеваний [1]. Принято считать, что основными внелегочными проявлениями ХОБЛ являются сердечно-

сосудистые заболевания (ССЗ), костно-минеральные нарушения, анемия, тревожно-депрессивные расстройства [2, 3]. Однако по результатам зарубежных исследований последних лет показано, что у больных ХОБЛ в ряде случаев развивается дисфункция почек [4]. Важная роль в развитии дисфункции почек у больных ХОБЛ принадлежит факторам риска (ФР) хронической болезни почек (ХБП) у данной категории больных, наиболее агрессивным из которых является курение [5]. ХБП является самостоятельным независимым ФР ССЗ и вносит весомый патогенетический вклад в течение основного заболевания. Вместе с тем влияние частоты обострений на прогрессирование ХБП у больных ХОБЛ не изучено.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния частоты обострений на дисфункцию почек у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с диагнозом ХОБЛ ($n = 200$: 70 % мужчин, средний возраст — $65,9 \pm 10,8$ года, средний стаж болезни — $17,2 \pm 2,2$ года; 30 % женщин, средний возраст — $62,1 \pm 6,9$ года, средний стаж болезни — $8,7 \pm 2,1$ года) и 25 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, проходившие лечение в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2015) с учетом числа обострений в год, тяжести одышки по модифицированной шкале MRC (mMRC), качества жизни по шкале респираторного вопросника Госпиталя Св. Георгия (SGRQ) для больных ХОБЛ, показателей 6-минутного шагового теста, оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test — CAT), оценки вентиляционной функции [1]. Пациенты разделены на 4 группы: А и В — с редкими (0–1 в год), С и D — с частыми (≥ 2 в год) обострениями. Группы А и D — с маловыраженными, В и С — с выраженными симптомами. Согласно Национальным рекомендациям Научного общества нефрологов России (НОНР, 2012), с целью определения функции почек всем пациентам дважды в течение 6 мес. проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД–ЕРІ на основании сывороточного креатинина, а также исследование уровня альбуминурии (АУ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) в качестве визуализирующего метода [6]. Уровень АУ определен в разовой утренней порции мочи, т. к. по современным представлениям данный метод является оптимальным по информативности и удобству сбора [6]. С целью коррекции возможных погрешностей по водному режиму проводился расчет соотношения альбумин / креатинин (Ал / Кр). Исследование уровня альбумина и креатинина мочи проводилось с помощью кинетического теста, основанного на реакции Яффе. С целью изучения состояния канальцевого аппарата почек проводилось исследование экскреции β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) турбидиметрическим методом с латексным усилением [7]. Ин-

дексация протеинурии выполнена согласно рекомендациям НОНР (2012), где А1 — норма или незначительное повышение (Ал / Кр $< 3,0$ мг / ммоль или соотношение белок / креатинин (Об / Кр) — < 15 мг / ммоль), А2 — умеренное повышение (Ал / Кр — $3–30$ мг / ммоль или Об / Кр — $15–50$ мг / ммоль), А3 — значительное повышение (Ал / Кр > 30 мг / ммоль или Об / Кр > 50 мг / ммоль) [6]. Оценка вентиляционной функции проводилась на спирографе *EasyOne Pro (Ultrasound Spirometry Lab, Швейцария)*, УЗИ почек — полипозиционно с определением дыхательной подвижности почек и доплерографией почечных сосудов на аппарате *Toshiba Xario (Toshiba, Япония)* конвексным датчиком 3,5 мГц. Исследование уровня протеинурии проводилось на базе централизованной лаборатории ООО «Фрезениус Медикал Кеа Кубань».

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания от 21.10.14 № 32). До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакета статистической программы *Statistica 7.0 for Windows*. Оценка значимости различий 2 средних величин при нормальном распределении осуществлена с помощью t-критерия Стьюдента при отклонении от нормального — использован критерий Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использован критерий χ^2 . Разница считалась достоверной при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

По данным УЗИ у 106 (53 %) пациентов выявлены патологические изменения со стороны почек: наличие синусных и паренхиматозных кист — у 118 (59 %) пациентов, конкременты — у 22 (11 %), уменьшение размеров почки — у 16 (8,0 %), нефроптоз — у 7 (3,5 %), неполное удвоение почек — 6 (3 %). При этом сочетание ≥ 2 патологических изменений наблюдалось у 54 (27,0 %) пациентов. Достоверных различий по толщине паренхимы, длине, ширине почек в зависимости от частоты обострений и выраженности симптомов ХОБЛ не отмечено. По результатам проведенной доплерографии обнаружена положительная корреляция между индексом резистентности почечных сосудов (RI) и ОФВ₁ на уровне сегментарных ($r = 0,395$; $p < 0,05$), междолевых ($r = 0,407$; $p < 0,05$) и аркуатных ($r = 0,322$; $p < 0,05$) артерий, а также прямая зависимость индекса RI от возраста обследуемых ($r = 0,207$; $p < 0,05$). Наиболь-

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов по группам
Table 1
Clinical characterization of patients

Показатель	Редкие (0–1 в год) обострения		Частые (≥ 2 в год) обострения		Контрольная группа; $n = 25$
	A; $n = 36$	B; $n = 54$	C; $n = 42$	D; $n = 68$	
САТ, баллы	< 10	≥ 10	< 10	≥ 10	–
mMRS, баллы	0–1	≥ 2	0–1	≥ 2	–
Возраст, годы	$59,1 \pm 2,6$	$63,6 \pm 4,1$	$65,7 \pm 7,6$	$64,2 \pm 5,9$	$53,7 \pm 5,4$
Индекс курения, пачко-лет	$18,6 \pm 2,3$	$21,6 \pm 4,7$	$33,4 \pm 5,1$	$34,2 \pm 3,9$	$4,3 \pm 1,3$
ОФВ ₁ , %	$67,3 \pm 8,5$	$66,3 \pm 6,3$	$44,1 \pm 4,6$	$33,4 \pm 5,7$	$94,3 \pm 2,5$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	$68,9 \pm 7,6$	$69,9 \pm 3,7$	$57,5 \pm 5,9$	$49,2 \pm 5,3$	$77,2 \pm 3,4$
Длительность ХОБЛ, годы	$7,9 \pm 3,6$	$10,1 \pm 3,4$	$10,8 \pm 4,7$	$11,8 \pm 5,2$	–
ИМТ, кг / м ²	$31,8 \pm 5,3$	$28,7 \pm 7,4$	$27,6 \pm 5,2$	$25,2 \pm 5,1$	$24,3 \pm 4,1$

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИМТ – индекс массы тела.

ший средний уровень RI зарегистрирован в группе D ($0,833 \pm 0,060$), различия в величине RI в группах А и D были достоверны ($0,833 \pm 0,060$ vs $0,411 \pm 0,030$; $p < 0,05$) на уровне всех артерий.

Средний уровень креатинина в целом по группам составил $76,1 \pm 12,2$ мкмоль / л, при этом превышение его референсных значений отмечалось у 21 (10,5 %) больных ХОБЛ. Средний уровень расчетной (рСКФ)_{CKD-EPI} составил $80,2 \pm 20,2$ мл / мин / 1,73 м². Оптимальный уровень рСКФ_{CKD-EPI} (> 90 мл / мин / 1,73 м²) выявлен у 63 (31,5 %) пациентов с ХОБЛ, при этом у 22 (11,0 %) определялась гиперфилтрация (рСКФ_{CKD-EPI} > 110 мл / мин / 1,73 м²). Начальная степень снижения рСКФ_{CKD-EPI} (89–60 мл / мин / 1,73 м²) выявлена у 60 (30,0 %) больных ХОБЛ, умеренное снижение рСКФ_{CKD-EPI} (59–45 мл / мин / 1,73 м²) – у 54 (27,0 %), существенное снижение рСКФ_{CKD-EPI} (44–30 мл / мин / 1,73 м²) – у 8 (16 %), выраженное снижение рСКФ_{CKD-EPI} (< 29 мл / мин / 1,73 м²) – у 4 (2,0 %).

Средний уровень АУ был достоверно выше у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ($30,4 \pm 4,2$ мг / л vs $7,6 \pm 2,1$ мг / л; $p < 0,05$).

Максимальный уровень АУ определен в группе D ($49,9 \pm 8,4$ мг / л vs $7,6 \pm 2,1$ мг / л в контрольной группе; $16,2 \pm 3,5$ мг / л – в группе А; $p < 0,05$). Достоверность различий выявлена также между контролем и группами А, В и С ($7,6 \pm 2,1$ мг / л vs $16,2 \pm$

$3,5$ мг / л в группе А; $26,4 \pm 2,9$ мг / моль – в группе В; $29,7 \pm 4,9$ мг / л – в группе С; $p < 0,05$). Получена отрицательная корреляция средней силы между показателем ОФВ₁ и уровнем АУ ($r = -0,574$; $p < 0,05$), а также корреляция между частотой обострений и величиной АУ ($r = -0,309$; $p < 0,05$).

Минимальный уровень соотношения Ал / Кр выявлен в контрольной группе ($0,9 \pm 0,2$ мг / ммоль), что оказалось достоверно ниже, чем в группах больных ХОБЛ ($5,4 \pm 1,7$ мг / ммоль – в группе А; $10,8 \pm 2,5$ мг / ммоль – в группе В; $16,3 \pm 6,3$ мг / ммоль – в группе С; $23,4 \pm 4,8$ мг / ммоль – в группе D; $p < 0,05$). Получены достоверные различия с наибольшим уровнем Ал / Кр в группе D по сравнению с группами А и В ($23,4 \pm 4,8$ мг / ммоль vs $5,4 \pm 1,7$ мг / ммоль vs $10,8 \pm 2,5$ мг / ммоль соответственно; $p < 0,05$). Достоверные различия по частоте соотношения Ал / Кр, соответствующего степени А2, наблюдались между группами А и С (5,5 % vs 12 %; $\chi^2 = 10,5$; $p < 0,05$), а также между группами А и D (5,5 % vs 22 %; $\chi^2 = 17,9$; $p < 0,05$). Число больных ХОБЛ с клинически значимой протеинурией (А2, А3) составило 45 (22,5 %) человек. В группе D доля пациентов с ХОБЛ с протеинурией, соответствующей степени А3, была достоверно выше по сравнению с группой В (16,6 % vs 7,4 %; $\chi^2 = 11,0$; $p < 0,05$). В группе А и группе контроля протеинурия уровня А3 отсутствовала.

Таблица 2
Величина АУ у больных ХОБЛ по группам
Table 2
Albuminuria level in COPD patients

Метод	Редкие (0–1 в год) обострения		Частые (≥ 2 в год) обострения		Контрольная группа; $n = 25$
	A; $n = 36$	B; $n = 54$	C; $n = 42$	D; $n = 68$	
АУ, мг / л	$16,2 \pm 3,5^*$	$26,4 \pm 2,9$	$29,7 \pm 4,9$	$49,9 \pm 8,4^{****}$	$7,6 \pm 2,1^{****}$
Ал / Кр, мг / ммоль	$5,4 \pm 1,7^*$	$10,8 \pm 2,5^{**}$	$16,3 \pm 6,3^{***}$	$26,4 \pm 5,8^{****}$	$0,9 \pm 0,2$
β_2 -МГ, мг / л	$0,09 \pm 0,02^*$	$0,15 \pm 0,03^{**}$	$0,34 \pm 0,04^{***}$	$0,78 \pm 0,05^{****}$	$0,04 \pm 0,01$

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$) между группами: * – А и контрольной, ** – А и В, *** – А и С, **** – А и D.

Notes. *, $p < 0,05$ for comparison between the group A and controls; **, statistical significant difference between groups A and B; ***, statistical significant difference between groups A and C; ****, statistical significant difference between the group A and controls.

На основании проведенных исследований диагноз ХБП установлен у 105 (52,5 %) пациентов с ХОБЛ. У 74 (37,0 %) больных ХОБЛ отмечалось стойкое снижение СКФ < 60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ в течение ≥ 3 мес., что является критерием постановки диагноза ХБП III–IV стадии вне зависимости от наличия или отсутствия других маркеров [6]. Среди 126 (63 %) больных ХОБЛ с нормальным или несколько сниженным уровнем СКФ диагноз ХБП I–II стадии установлен еще у 31 (15,5 %) пациента с учетом лабораторных и визуализирующих методов исследования (см. рисунок). Таким образом, диагноз ХБП I стадии установлен у 13 (6,5 %) больных ХОБЛ, II стадии – у 18 (9,0 %), IIIa стадии – у 54 (27,0 %), IIIb стадии – у 16 (8,0 %), IV стадии – у 4 (2,0 %). Частота ХБП оказалась достоверно выше в группах C и D (16,5 % – в группе C; 30 % – в группе D vs 2 % – в группе A и 3,5 % – в группе B; $\chi^2 = 40,8$; $p < 0,05$). Кроме того, в группах с частыми обострениями значимо чаще встречалась ХБП III–IV стадии ($\chi^2 = 7,81$; $p < 0,05$).

По данным УЗИ почек у больных ХОБЛ выявлена высокая частота патологии мочевыделительной системы, достигающая 53 %, что сопоставимо с показателями зарубежных работ (49,2 %) [8]. Согласно полученным данным, снижение СКФ < 60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ среди больных ХОБЛ выявлялось чаще (37 %), чем в общей популяции. Так, по данным зарубежных эпидемиологических исследований частота снижения СКФ < 60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ в популяции составляет от 2 до 18 % [9]. По данным ранее проведенных исследований, частота СКФ < 60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$ среди трудоспособного населения Краснодара составила 7,5 % [10]. Вместе с тем среди пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией доля больных со снижением СКФ

была сопоставима с полученными данными (15–53 и 27–30 % соответственно) [11, 12].

Согласно современным представлениям, АУ является ранним чувствительным маркером почечного повреждения и прогностически неблагоприятным фактором его прогрессирования [13]. В данном исследовании выявлена высокая частота клинически значимой АУ у пациентов с ХОБЛ, достигающая 22,5 % при расчете соотношения Ал / Кр, что сопоставимо с данными GISSI – *Heart Failure* для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (25,3 %) [14]. Причиной развития АУ при ХОБЛ могут быть как внепочечные системные эффекты, так и частота обострений [15]. Достоверно более высокий уровень мочевого экскреции β_2 -МГ в группах больных ХОБЛ с частыми обострениями, вероятно, указывает на неблагоприятное влияние внепочечных проявлений ХОБЛ на канальцевый аппарат почек [7].

В представленной работе клинически значимая АУ выявлена у 22,5 % больных ХОБЛ, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе в отношении прогрессирования кардиоваскулярных рисков [16]. Достоверно более высокую частоту АУ в группах больных ХОБЛ с частыми обострениями, а также наличие положительной корреляции между АУ и ОФВ₁, АУ и частотой обострений, полученные в данном исследовании, можно объяснить системными эффектами ХОБЛ в отношении развития эндотелиальной дисфункции [17].

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- диагноз ХБП установлен 52,5 % больным ХОБЛ, в т. ч. ХБП I стадии – 6,5 %, ХБП II стадии – 9,0 %, ХБП IIIa стадии – 27,0 %, ХБП IIIb стадии – 8,0 %, ХБП IV стадии – 2,0 %;
- частота ХБП оказалась достоверно выше в группах C и D ($\chi^2 = 3,84$; $p < 0,05$); в группах с частыми обострениями значимо чаще встречалась ХБП III–IV стадий ($\chi^2 = 7,81$; $p < 0,05$);
- у 22,5 % пациентов с ХОБЛ выявлена клинически значимая АУ; максимальный уровень АУ установлен в группе D;
- обнаружена достоверная положительная корреляция между тяжестью обструктивных нарушений и индексом резистентности почечных сосудов на уровне сегментарных, междолевых и аркуатных артерий; наибольший индекс резистентности зарегистрирован в группе D.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

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

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении лабораторных исследований ООО «Фрезениус Медикал Кеа Кубань» в лице главного врача Л.Ф.Еремеевой и руководителя централизованной лаборатории С.А.Картавенкова.

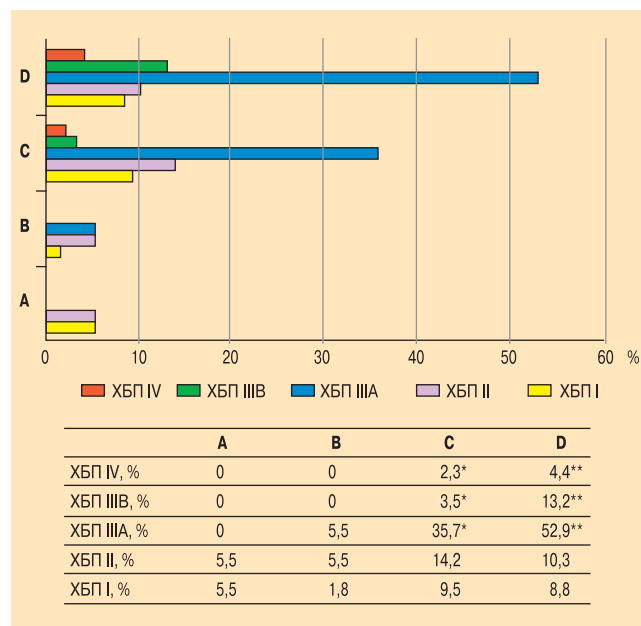


Рисунок. Частота ХБП у больных ХОБЛ

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$): * – между группами A и C, ** – B и D.

Figure. Prevalence of chronic kidney disease in COPD patients

Notes. *, $p < 0,05$ for comparison between groups A and C; **, $p < 0,05$ for comparison between groups B and D.

Литература

1. Report GOLD: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.org>. January 2015.
2. Campo G., Pavašini R., Malagù M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29 (2): 147–157. DOI: 10.1007/s10557-014-6569-y.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–54.
4. Fabbian F., De Giorgi A., Manfredini F. et al. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study. *Int. Urol. Nephrol.* 2016; 48 (7): 1121–1127. DOI: 10.1007/s11255-016-1272-5.
5. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности факторов риска хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Нефрология*. 2015; 19 (5): 28–33.
6. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. et al. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 89–115.
7. Johnston O., Cassidy H., O'Connell S. et al. Identification of beta-2-microglobulin as a urinary biomarker for chronic allograft nephropathy. *Proteomics Clin. Appl.* 2011; 5 (7–8): 422–431.
8. Rubinsztajn R., Chazan R. Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79 (5): 343–346.
9. Mallamaci F. Highlights of the 2015 ERA-EDTA congress: chronic kidney disease, hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (7): 1044–1046. DOI: 10.1093/ndt/gfw006.
10. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Каменева Е.С. и др. Выявление начальных стадий хронической болезни почек при профилактических медицинских осмотрах: анализ факторов риска и расчет скорости клубочковой фильтрации по СКД-EPI. *Нефрология и диализ*. 2015; 17 (4): 445–451.
11. Low S.K., Sum C.F., Yeoh L.Y. et al. Prevalence of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2015; 44 (5): 164–171.
12. Hallan S.I., Orth S.R. The KDOQI 2002 classification of chronic kidney disease: for whom the bell tolls. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2832–2836.
13. Tanaka F., Komi R., Makita S. et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J. Hypertens.* 2016; 34 (3): 506–512.
14. Masson S., Latini R., Milani V. et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (1): 65–72. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.881805.
15. Bulcun E., Ekici M., Ekici A., Kisa U. Microalbuminuria in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2013; 10 (2): 186–192.
16. Rodriguez-Miguel P., Seigler N., Bass L. et al. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1977–1986. DOI: 10.2147/COPD.S92775.
17. Matsumoto T., Murase K., Tachikawa R. et al. Microalbuminuria in patients with obstructive sleep apnea-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (6): 917–925. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201510-655OC.

Поступила 11.05.16

УДК 616.61-036.12-02:616.24-036.12

References

1. Report GOLD: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.org>. January 2015.
2. Campo G., Pavašini R., Malagù M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29 (2): 147–157. DOI: 10.1007/s10557-014-6569-y.
3. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdeev S.N. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014 (3): 15–54 (in Russian).
4. Fabbian F., De Giorgi A., Manfredini F. et al. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study. *Int. Urol. Nephrol.* 2016; 48 (7): 1121–1127. DOI: 10.1007/s11255-016-1272-5.
5. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Risk factors of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nefrologiya*. 2015; 19 (5): 28–33 (in Russian).
6. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. Chronic Kidney Disease: Basic Principles of Screening, Diagnosis, Prevention and Therapeutic Approach. National Guidelines. *Nefrologiya*. 2012; 16 (1): 89–115 (in Russian).
7. Johnston O., Cassidy H., O'Connell S. et al. Identification of beta-2-microglobulin as a urinary biomarker for chronic allograft nephropathy. *Proteomics Clin. Appl.* 2011; 5 (7–8): 422–431.
8. Rubinsztajn R., Chazan R. Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79 (5): 343–346.
9. Mallamaci F. Highlights of the 2015 ERA-EDTA congress: chronic kidney disease, hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (7): 1044–1046. DOI: 10.1093/ndt/gfw006.
10. Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Kameneva E.S. et al. Early diagnosis of chronic kidney disease in scheduled visits: an analysis of risk factors and glomerular filtration rate calculation using CKD-EPI. *Nefrologiya i dializ*. 2015; 17 (4): 445–451 (in Russian).
11. Low S.K., Sum C.F., Yeoh L.Y. et al. Prevalence of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2015; 44 (5): 164–171.
12. Hallan S.I., Orth S.R. The KDOQI 2002 classification of chronic kidney disease: for whom the bell tolls. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2832–2836.
13. Tanaka F., Komi R., Makita S. et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J. Hypertens.* 2016; 34 (3): 506–512.
14. Masson S., Latini R., Milani V. et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart

- Failure trial. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (1): 65–72. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.881805.
15. Bulcun E., Ekici M., Ekici A., Kisa U. Microalbuminuria in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2013; 10 (2): 186–192.
 16. Rodriguez-Miguel P., Seigler N., Bass L. et al. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1977–1986. DOI:10.2147/COPD.S92775.
 17. Matsumoto T., Murase K., Tachikawa R. et al. Microalbuminuria in patients with obstructive sleep apnea-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (6): 917–925. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201510-655OC.

Received May 11, 2016

UDC 616.61-036.12-02:616.24-036.12

Информация об авторах

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна – заочный аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-терапевт ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края; тел.: (918) 673-32-23; e-mail: avdudnikova@yandex.ru

Author information

Bolotova Elena Valentinovna, MD, Professor at Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, "Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Dudnikova Anna Valer'evna, PhD student at Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, "Kuban State Medical University; therapist at Krasnodar State Territorial Clinical Hospital No.2, tel.: (918) 673-32-23; e-mail: avdudnikova@yandex.ru

Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза

Н.Ю.Каширская¹, В.Д.Шерман¹, Н.И.Капранов¹, Е.И.Кондратьева¹, С.А.Красовский¹⁻³, Е.Л.Амелина²

1 – ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

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

3 – ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» ДЗ г. Москвы: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Прогноз заболевания при муковисцидозе (МВ) в подавляющем большинстве случаев определяется выраженностью поражения бронхолегочной системы. Именно поэтому изучению новых методов терапии бронхолегочной системы уделяется самое пристальное внимание. Помимо антибактериальных средств и кинезитерапии, важную роль играют муколитические препараты, среди которых все большее значение придается применению гипертонического раствора хлорида натрия (ГРХН), который было бы более корректно отнести к регидрантам мокроты. В статье представлен систематический обзор литературы, посвященный безопасности и клинической эффективности применения ингаляций ГРХН (в комбинации с гиалуроновой кислотой или без таковой), а также возможности его длительного приема в качестве базисной терапии в сочетании с муколитическим препаратом дорназа альфа больными МВ разных возрастных групп.

Ключевые слова: муковисцидоз, ингаляционная терапия, муколитические препараты, гипертонический раствор хлорида натрия, гиалуроновая кислота, Гианеб.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590

A role of hypertonic saline solution in treatment of cystic fibrosis

N.Yu.Kashirskaya¹, V.D.Sherman¹, N.I.Kapranov¹, E.I.Kondrat'eva¹, S.A.Krasovskiy¹⁻³, E.L.Amelina²

1 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: 1, Moskvorech'e str., Moscow, 115478, Russia;

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

3 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: 32, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

Outcomes and prognosis in cystic fibrosis (CF) are generally related to severity of respiratory system injury. That is why new therapeutic methods are in focus. Mucolytic agents play an important role along with antibacterial therapy and kinesiotherapy. Hypertonic saline solution (HSS) is one of the most important mucolytic agents though it should be referred to as sputum rehydratant. A systematic review of safety and clinical efficacy of inhaled HSS (alone or in combination with hyaluronic acid) has been done in this article. A long-term treatment with inhaled HSS in combination with dornase alfa as a basic therapy of CF in various age groups of patients has been also discussed.

Key words: cystic fibrosis, inhalation therapy, mucolytics, hypertonic saline solution, hyaluronic acid, Hyaneb.

Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, наиболее распространенное в популяции европеоидов, без адекватного лечения резко сокращающее продолжительность и качество жизни (КЖ) пациентов. Клинически МВ проявляется поражением дыхательной системы, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, гепатобилиарными осложнениями, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, а также снижением репродуктивной функции.

Прогноз заболевания в подавляющем большинстве случаев определяется выраженностью поражения бронхолегочной системы. Именно поэтому изучению новых методов терапии бронхолегочной системы уделяется самое пристальное внимание. Помимо антибактериальных средств и кинезитерапии, важное место занимают муколитические препараты, среди которых все большее значение придается гипертоническому раствору хлорида натрия

(ГРХН), который было бы более корректно отнести к регидрантам мокроты [1, 2].

Мукоцилиарный клиренс как в норме, так и при патологии является основным механизмом очищения респираторной системы от вдыхаемых частиц и других веществ, содержащихся в бронхах. Основными составляющими этого механизма являются цилиарный эпителий и покрывающая его жидкость — бронхиальный секрет (БС). БС представляет собой гетерогенное вещество, состоящее из легко растворимых в воде компонентов (растворимая фаза) — 89–95 % состава и нерастворимой в воде фибриллярной фазы, состоящей в основном из гликопротеидов с высокой молекулярной массой. Макромолекулярными компонентами фибриллярной фазы трахеобронхиального секрета являются протеины, муцины, гликопротеиды, липиды, нуклеиновые кислоты [3].

Физико-химические характеристики БС, в т. ч. его реология и вязкость, определяются качествен-

ным и количественным содержанием в ней муцинов. Муцины (гликопротеиды) являются главными макромолекулярными составляющими мокроты и в основном определяют ее вязкость [3]. Состав муцинов (60–80 % углеводов и 20–40 % белков) определяется экспрессией 4 основных генов, реализующих себя в экзокринных тканях, в т. ч. респираторном эпителии. [4]. Ген *MUC4* определяет синтез трахеобронхиальных муцинов. Эпителиальные клетки дыхательных путей выделяют 3 гелеобразующих муцина, включая *MUC2*, *MUC5AC* и *MUC5B*, последние 2 считаются основными гелеобразующими муцинами респираторной системы у здоровых лиц [5].

У больных МВ вследствие дефекта CFTR слизь респираторного тракта существенно меняет свои физические и химические свойства, и кроме пониженной влажности, обладает рядом биохимических изменений, включая снижение pH [6]. При повышении вязкости БС у больных МВ удаляется периллиарный слой БС, что приводит к деструкции цилиарного эпителия, вязкая слизь блокирует эпителий, замедляя движение слизи [7]. Движение нейтрофилов также нарушается, и местные антибактериальные вещества, такие как лактоферрин и лизоцим, не могут остановить инфицирование респираторной системы патогенными бактериями.

Показано, что концентрация муцинов *MUC5AC* и *MUC5B* в мокроте больных МВ снижена [4, 5]. При этом железами респираторного тракта и бокаловидными клетками выделяется очень вязкий секрет с повышенным содержанием муцинов, белка, что вызывает обструкцию бронхов и нарушает процесс самоочищения легких. В субмукозных железах больных МВ повышен уровень CFTR, mRNA и белка [8]. Выявлено повышенное содержание сополимеров ДНК и F-актина в БС [9]. Кроме того, в образцах мокроты больных МВ обнаружены повышенные концентрации анионных гликозаминогликанов [10, 11]. Имеются данные о значительно больших уровнях гиалуроновой кислоты (ГК) [9], хондроитина [12] и гепарансульфата [13]. Выявлено, что различные патогенные бактерии, например *Pseudomonas aeruginosa*, способны вызывать выход гликозаминогликанов с поверхности эпителия [14].

Мукоактивная терапия

Мукоактивная терапия проводится препаратами 2 групп — муколитическими и регидратантами, или гиперосмолитическими.

Муколитические препараты. Целью муколитической терапии является нормализация вязкоэластических свойств секрета и оптимизация мукоцилиарного транспорта, обеспечивающего эвакуацию секрета из легких и придаточных пазух носа. В России применяются муколитические препараты различных групп, часто в сочетании, особенно при тяжелых состояниях. Традиционно назначаются муколитические препараты из группы тиолов (N-ацетилцистеин), амброксол и дорназа альфа [1]. Возможна комбинация способов введения (ингаляционный,

внутривенный, пероральный). Однако в большинстве зарубежных исследований дорназа альфа считается единственным муколитическим препаратом, положительное действие которого доказано в контролируемых исследованиях при длительном применении у больных МВ различной тяжести течения всех возрастных групп. Показано, что при использовании дорназы альфа улучшается легочная функция, снижается частота бронхолегочных обострений, а прогрессирование патологического процесса в легких замедляется [15, 16].

По другим муколитическим препаратам, включая N-ацетилцистеин и амброксол, достаточных доказательств их эффективности при МВ до сих пор нет [2, 17–19].

Регидратанты (гиперосмолярные препараты). В последнее время появились препараты особой группы, при воздействии которых, как и при терапии муколитическими препаратами, мокрота разжижается и улучшается ее клиренс. Это т. н. гиперосмолярные препараты, или регидратанты. При воздействии указанных препаратов увеличивается водная составляющая БС, компенсируя дефект хлорных каналов, обусловленный геном МВ. Наиболее хорошо изученным препаратом этой группы является ГРХН, рекомендованный к применению больными МВ [19].

Маннитол в форме сухого порошка для ингаляций, проходящий в настоящее время клинические испытания III фазы, обладает осмотическим действием, задерживая жидкость в БС, покрывающем слизистую оболочку бронхов. В исследованиях [1, 18, 20, 21] сообщается, что при воздействии препарата улучшается функция легких у некоторых больных МВ; препарат применяется в случае отсутствия у больных значимого эффекта при лечении дорназой альфа и плохой переносимости ГРХН.

Гипертонический раствор хлорида натрия

Экспериментальные данные по применению ГРХН начались еще в 1970-е годы. Одним из пионеров явился С.В.Рачинский, отметивший успешное применение повышенной концентрации ингаляционного раствора натрия хлорида у детей с МВ [22]. При краткосрочных исследованиях подтвердилась способность ГРХН улучшать реологические свойства и транспортабельность мокроты [23, 24], увеличивать влажность поверхности дыхательных путей с тенденцией к нормализации периллиарного слоя на эпителии бронхов [25], улучшать мукоцилиарный клиренс и функцию легких у пациентов с МВ [26–29]. Тогда же были определены возможные для использования концентрации ГРХН — от 3, но не выше 12 % [26].

По результатам последующих исследований подтвердилось, что повышение концентрации соли в БС приводит к его активному увлажнению и улучшению функции мукоцилиарного транспорта, снижая частоту обострений бронхолегочного процесса, риск инфицирования и улучшая КЖ у больных МВ старше 6 лет [30, 31]. Первоначальные опасения,

что для поддержания эффекта терапии потребуются частые ингаляции ГРХН [26], не подтвердились. В исследовании *S. Donaldson et al.* показано, что достоверное повышение мукоцилиарного клиренса продолжается как минимум в течение 8 ч после ингаляции 7%-го раствора [32]. Разработанные схемы ингаляций ГРХН обязательно включают сочетанное назначение бронхолитических препаратов короткого действия, препятствующих развитию бронхоспазма [2, 10, 32–34].

В дальнейшем установлено, что ГРХН не только увлажняет БС, но и обладает противовоспалительным действием [10]. Такой эффект опосредуется электростатическим взаимодействием ГРХН с катионным провоспалительным цитокином интерлейкином (IL) 8, являющимся нейтрофильным хемотактантом, а также с катионным мультифункциональным иммуномодулятором кателицидином LL-37, обладающим антимикробной активностью, которые связаны с анионными гликозаминогликанами [35–37].

Таким образом, достоверно доказано, что у взрослых больных при воздействии ГРХН улучшается мукоцилиарный клиренс [32], однако вопрос об эффективности и безопасности его применения у детей остается не до конца решенным. Так, в работе *B. Laube et al.* (средний возраст пациентов – 10,5 года) статистически значимого улучшения мукоцилиарного клиренса при ГРХН не выявлено [38]. В 48-недельном исследовании *M. Rosenfeld et al.* в группе больных младше 6 лет достоверного преимущества ГРХН перед изотоническим раствором в отношении частоты обострений бронхолегочного процесса не получено [39]. В работе [40] при сравнении эффективности гипертонического и изотонического растворов хлорида натрия у детей младше 6 лет по результатам индивидуального анализа показано небольшое увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у больных, получавших лечение ГРХН, и улучшение индекса клиренса легкого, что свидетельствовало о снижении неоднородности вентилиции легких. Различия между взрослыми и детьми в терапевтической эффективности ГРХН, возможно, связаны со степенью поражения дыхательных путей.

Исходя из предположения, что ГРХН улучшает мукоцилиарный клиренс, воздействует на основной дефект гидратации и поддерживает в рабочем состоянии респиракторный эпителий, тем самым сохраняя легкие, перспективным методом лечения является назначение ГРХН в самые ранние сроки жизни ребенка. С этой целью *M. Rosenfeld et al.* (2011) в исследовании, в котором принимали участие дети в возрасте 12–30 мес. ($n = 18$), получавшие 7%-ный ГРХН 2 раза в день в течение 14 дней, показано, что ГРХН хорошо переносился пациентами этой возрастной группы [39].

С 2011 г. в московском отделении Российского центра муковисцидоза начато активное применение ГРХН в комплексной терапии бронхиальной обструкции наряду с дорназой альфа. К апрелю 2013 г.

57,4 % больных МВ детей и подростков ($n = 190$) постоянно получали ингаляции ГРХН 3–7%-ной концентрации. Особое клиническое значение представляло его применение у детей раннего возраста, т. к. ГРХН стимулирует кашлевой рефлекс во время ингаляций, что способствует отхождению мокроты у малышей. Пациентам первого года жизни ($n = 20$) постоянно проводились ингаляции ГРХН 3–7%-ной концентрации. В большинстве случаев 7%-ный раствор переносился хорошо, однако у 5 (25 %) больных, у которых лечение начато 7%-ным раствором, концентрация была снижена по причине индивидуальной непереносимости [41].

Важным вопросом остается комбинированное ингаляционное применение мукоактивных препаратов, тем более что ГРХН и дорназа альфа, воздействуя на разные звенья патогенеза, логически должны взаимно усиливать отхаркивающий эффект. В отечественном консенсусе комбинированное использование ГРХН и дорназы альфа не обсуждается, но при этом не рекомендуется их смешивать в одном ингаляторе [18]. В США в 2014 г. среди больных старше 6 лет применение дорназы альфа составило 86,0 %, а ГРХН – 65,7 %, при этом убедительно продемонстрировано, что как минимум у 50 % больных МВ в США применялся и тот, и другой препарат [42]. К странам с высокой долей комбинированной терапии относятся Бельгия, Израиль, Румыния [43]. По данным национального Регистра больных муковисцидозом, в 2014 г. 45,9 % больных ингалировали ГРХН и 92,8 % – дорназу альфа, что, безусловно, говорит о существенной доле комбинированной мукоактивной терапии в России [44, 45].

И международный, и собственный опыт указывает на то, что при применении 7%-го ГРХН, несмотря на сочетанное применение бронхолитических препаратов, довольно часто (по разным данным – от 8 до 30 %) возникают побочные эффекты в виде сильного кашля, фарингита и бронхоспазма; многие пациенты отмечают длительно сохраняющийся неприятный соленый вкус вдыхаемого раствора, при этом комплаентность значительно снижается [1, 18, 30, 46].

Гипертонический раствор хлорида натрия и ГК

Для улучшения комплаенса при использовании ГРХН в оптимальной терапевтической концентрации 7 % исследованы в т. ч. различные добавки, в частности ГК – полисахарид, присутствующий в тканях человека. ГК – компонент внеклеточного матрикса, является высокомолекулярным гликозаминогликаном, который состоит из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Интересные исследования по применению ГК проведены не только при МВ, но и при бронхиальной астме, и при эмфиземе легких [47–49]. На мышинных моделях МВ получено снижение легочного воспаления после 3 дней ингаляционного введения ГРХН [50]. Показано, что ГК не только блокирует возникновение бронхоспазма, вызывает-

мого нейтрофильной эластазой [51], но и облегчает вентиляцию и газообмен, регулируя баланс жидкости в интерстиции легких. Кроме того, вдыхание ГРХН с добавлением 0,1%-го раствора ГК оказалось значительно приятнее по вкусу, чем без таковой [52, 53]. В Российской Федерации 7%-ный ГРХН в сочетании с 0,1%-ной ГК в 2015 г. зарегистрирован под торговым названием Гианеб®.

Печатных сообщений о клиническом применении ГРХН в сочетании 0,1%-ным раствором ГК достаточно, чтобы результаты считать обнадеживающими [52–56]. В открытом исследовании, проведенном группой испанских врачей под руководством *L.Maiz Carro*, сравнивалась немедленная переносимость 7%-го ГРХН и ГРХН в сочетании с 0,1%-ной ГК у больных МВ ($n = 81$) в возрасте от 6 лет до 51 года. До получения терапии ГРХН все пациенты вдыхали 400 мг салбутамола. У 21 (26 %) пациента ингаляцию 7%-ным ГРХН сразу же пришлось отменить в основном из-за сильного кашля, причем 81 % указанных больных смогли получить терапию с добавлением ГК [56]. Дети и подростки лучше переносят ингаляции ГРХН, чем взрослые. В работе *M.Ros* (Италия) сообщается о мультицентровом контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании с участием пациентов ($n = 40$) в возрасте старше 8 лет. Ингаляции проводились 2 раза в день в течение 28 дней. Получены достоверные данные о лучшей переносимости комбинированного препарата ГРХН + ГК [53]. Интересно, что в недавно завершенной пилотной работе группы специалистов не удалось выявить выраженного влияния на воспалительный процесс ни при изолированном применении ГРХН, ни при добавлении к нему ГК [57], хотя противовоспалительный эффект описан в более ранних работах [10]. В исследовании *A.Brivio et al.* в качестве маркеров воспаления в мокроте изучались интерлейкины — IL-8, IL-1b, IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли- α и сосудистый эндотелиальный фактор роста до начала и после 28-дневного курса терапии; при этом сделано предположение, что такие несоответствия могут быть связаны с различиями в дизайне исследований [57].

Заключение

Таким образом, в систематическом обзоре, посвященном применению ГРХН у больных МВ, показано, что при ингаляционном его введении улучшаются мукоцилиарный транспорт, функции легких и КЖ больных в возрасте старше 6 лет по сравнению с контрольной группой, снижаются частота обострений бронхолегочного процесса и риск инфицирования. Отмечено, что помимо неприятных вкусовых ощущений, при лечении ГРХН имеет место высокая вариабельность результатов в зависимости от возраста пациентов и значительная (до 30 %) частота побочных эффектов в виде кашля и бронхоспазма, несмотря на обязательное использование бронхоспазмолитических препаратов. При использовании комбинированного препарата ГРХН + ГК снижает-

ся число побочных явлений и улучшается приверженность терапии. В настоящее время обсуждается эффективность длительного приема ингаляций ГРХН больными МВ разных возрастных групп (в комбинации с ГК или без таковой) в качестве базисной терапии в сочетании с муколитическим препаратом дорназа альфа [19, 58].

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 680–689.
- Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Бином; 2008.
- Coakley R.D., Boucher R.C. Pathophysiology: epithelial cell biology and ion channel function in the lung, sweat gland and pancreas. In: Hodson M., Geddes D., Bush A., eds. Cystic fibrosis. London: Hodder Arnold; 2007: 59–68.
- Horsley A., Rousseau K., Ridley C. et al. Reassessment of the importance of mucins in determining sputum properties in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13: 260–266.
- Abou Alaiwa M.H., Launspach J.L., Sheets K.A. et al. Repurposing tromethamine as inhaled therapy to treat CF airway disease. *JCI Insight.* 2016; 1 (8): e87535. DOI:10.1172/jci.insight.87535.
- Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell.* 1998; 95: 1005–1015.
- Kater A., Henke M.O., Rubin B.K. The role of DNA and actin polymers on the polymer structure and rheology of cystic fibrosis sputum and depolymerization by gelsolin or thymosin beta 4. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1112: 140–153.
- Hilliard T.N., Regime N., Shute J.K. et al. Airway remodeling in children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2007; 62 (12): 1074–1080.
- Shoseyov D., Cohen-Cymbarknoh M., Kerem E. Could you please pass the salt? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1444–1446.
- Schulz T., Schumacher U., Prante C. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator can export hyaluronan. *Pathobiology.* 2010; 77 (4): 200–209.
- Rahmoune H., Lamblin G., Lafitte J.J. et al. Chondroitin sulfate in sputum from patients with cystic fibrosis and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 5 (4): 315–320.
- Solic N., Wilson J., Wilson S.J., Shute J.K. Endothelial activation and increased heparan sulfate expression in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (7): 892–898.
- Park P., Pier G., Preston M. et al. Syndecan-1 shedding is enhanced by LasA, a secreted virulence factor of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 3057–3064.
- Jones A.P., Wallis C.E. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (3): CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127.pub2.
- Konstan M.W., Wagener J.S., Pasta D.J. et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulm.* 2011; 46: 545–553. DOI: 10.1002/ppul.21388.
- Tam J., Nash E.F., Ratjen F. et al. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (7): CD007168. DOI: 10.1002/14651858.CD007168.pub3.

18. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Ингаляционная терапия» (печатается с сокращениями). *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (6): 89–95.
19. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13 (Suppl. 1): 23–42.
20. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1071–1080.
21. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (10): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649.pub2.
22. Рачинский С.В. Актовая речь. Современные проблемы пульмонологии детского возраста. М.: Типография метроснаба; 1970.
23. King M., Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Brown N.E. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 173–177.
24. Wills P.J., Hall R.L., Chan W., Cole P.J. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 9–13.
25. Tarran R., Grubb B.R., Parsons D. et al. The CF salt controversy: in vivo observations and therapeutic approaches. *Mol. Cell.* 2001; 8: 149–158.
26. Robinson M., Regnis J.A., Bailey D.L. et al. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1503–1509.
27. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 900–903.
28. Eng P.A., Morton J., Douglass J.A. et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulm.* 1996; 21: 77–83.
29. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1: 35–37.
30. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 229–240.
31. Henkel M.O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Pediatr. Respir. Rev.* 2007; 8: 24–29.
32. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
33. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 957–969.
34. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (2): CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub3.
35. Reeves E.P., Williamson M., O'Neill S.J. et al. Nebulised hypertonic saline decreases interleukin-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1517–1523.
36. Bergsson G., Reeves E.P., McNally P. et al. LL-37 complexation with glycosaminoglycans in cystic fibrosis lungs inhibits antimicrobial activity, which can be restored by hypertonic saline. *J. Immunol.* 2009; 183: 543–551.
37. Bucki R., Byfield F.J., Janney P.A. Release of the antimicrobial peptide LL-37 from DNA/F-actin bundles in cystic fibrosis sputum. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 624–632.
38. Laube B.L., Sharpless G., Carson K.A. et al. Acute inhalation of hypertonic saline does not improve mucociliary clearance in all children with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11: 45. DOI: 10.1186/1471-2466-11-45.
39. Rosenfeld M., Ratjen F., Brumback L. et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (21): 2269–2277. DOI: 10.1001/jama.2012.5214.
40. Subbarao P., Stanojevic S., Brown M. et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (4): 456–460. DOI: 10.1164/rccm.201302-0219OC.
41. Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Ингаляционное применение гипертонического раствора хлорида натрия в комплексной терапии муковисцидоза. В кн.: XI Национальный конгресс по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее»: сборник тезисов. М.; 2013: 92–93.
42. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2014 Annual Report. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2015. www.cff.org
43. ECFS Patient Registry. Annual Data Report, 2013. www.ecfs.eu
44. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
45. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. М.: Медпрактика-М; 2015.
46. Ratjen F. Inhaled hypertonic saline produces small increases in lung function in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2006; 149: 142.
47. Kunz L.I., van Rensen E.L., Sterk P.J. Inhaled hyaluronic acid against exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 286–291.
48. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 225: 65–71.
49. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest*. 2004; 125: 288–292.
50. Gavina M., Luciani A., Vilella V.R. et al. Nebulized hyaluronan ameliorates lung inflammation in cystic fibrosis mice. *Pediatr. Pulm.* 2013; 48: 761–771.
51. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 335–340.
52. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27: 870–878.
53. Ros M., Casciaro R., Lucca F. et al. Hyaluronic Acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–137.
54. Furnari M., Termini L., Traverso G. et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012; 6 (6): 315–322. DOI: 10.1177/1753465812458984.
55. Cresta F., Naselli A., Favilli F. et al. Inhaled hypertonic saline+hyaluronic acid in cystic fibrosis with asthma-like symptoms: a new therapeutic chance. *BMJ Case Rep.* Published online 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-009042.

56. Máiz Carro L., Lamas Ferreiro A., Ruiz de Valbuena Maiz M. et al. Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis. *Med. Clin. (Barc.)*. 2012; 138 (2): 57–59.
57. Brivio A., Conese M., Gambazza S. et al. Pilot randomized controlled trial evaluating the effect of hypertonic saline with and without hyaluronic acid in reducing inflammation in cystic fibrosis. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016. [Epub ahead of print]. PMID: 27149365.
58. Bilton D., Stanford G. The expanding armamentarium of drugs to aid sputum clearance: how should they be used to optimize care? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (6): 601–606. DOI: 10.1097/MCP.000000000000104.
59. Tam J., Nash E.F., Ratjen F. et al. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (7): CD007168. DOI:10.1002/14651858.CD007168.pub3.
60. Amelina E.L., Asherova I.K., Volkov I.K. et al. A project of the National Consensus on Cystic Fibrosis (definition, diagnostic criteria, therapy). The chapter «Inhaled Therapy» (abridged). *Voprosy sovremennoy terapii*. 2014; 13 (6): 89–95 (in Russian).
61. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): 23–42.
62. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1071–1080.
63. Nolan S.J., Thornton J., Murray C.S., Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (10): CD008649. DOI: 10.1002/14651858.CD008649. pub2.
64. Rachinskiy S.V. Current problems of pediatric pulmonology. A commencement speech. Moscow: Tipografiya metrosnaba; 1970 (in Russian).
65. King M., Dasgupta B., Tomkiewicz R.P., Brown N.E. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 173–177.
66. Wills P.J., Hall R.L., Chan W., Cole P.J. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus-depleted bovine trachea. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 9–13.
67. Tarran R., Grubb B.R., Parsons D. et al. The CF salt controversy: in vivo observations and therapeutic approaches. *Mol. Cell.* 2001; 8: 149–158.
68. Robinson M., Regnis J.A., Bailey D.L. et al. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1503–1509.
69. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 900–903.
70. Eng P.A., Morton J., Douglass J.A. et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulm.* 1996; 21: 77–83.
71. Ballmann M., von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1: 35–37.
72. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 229–240.
73. Henkel M.O., Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Pediatr. Respir. Rev.* 2007; 8: 24–29.
74. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
75. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 957–969.
76. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (2): CD001506. DOI: 10.1002/14651858.CD001506.pub3.
77. Reeves E.P., Williamson M., O'Neill S.J. et al. Nebulised hypertonic saline decreases interleukin-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1517–1523.
78. Bergsson G., Reeves E.P., McNally P. et al. LL-37 complexation with glycosaminoglycans in cystic fibrosis lungs inhibits antimicrobial activity, which can be restored by hypertonic saline. *J. Immunol.* 2009; 183: 543–551.

Поступила 25.10.16
УДК [616.24-003-004]-085.2

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
2. Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 680–689.
3. Kobylanskiy V.I. Mucociliary system. Basic and applied aspects. Moscow: Binom; 2008 (in Russian).
4. Coakley R.D., Boucher R.C. Pathophysiology: epithelial cell biology and ion channel function in the lung, sweat gland and pancreas. In: Hodson M., Geddes D., Bush A., eds. Cystic fibrosis. London: Hodder Arnold; 2007: 59–68.
5. Horsley A., Rousseau K., Ridley C. et al. Reassessment of the importance of mucins in determining sputum properties in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13: 260–266.
6. Abou Alaiwa M.H., Launspach J.L., Sheets K.A. et al. Repurposing tromethamine as inhaled therapy to treat CF airway disease. *JCI Insight*. 2016; 1 (8): e87535. DOI: 10.1172/jci.insight.87535.
7. Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*. 1998; 95: 1005–1015.
8. Kater A., Henke M.O., Rubin B.K. The role of DNA and actin polymers on the polymer structure and rheology of cystic fibrosis sputum and depolymerization by gelsolin or thymosin beta 4. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1112: 140–153.
9. Hilliard T.N., Regime N., Shute J.K. et al. Airway remodeling in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2007; 62 (12): 1074–1080.
10. Shoseyov D., Cohen-Cymbarknoh M., Kerem E. Could you please pass the salt? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1444–1446.
11. Schulz T., Schumacher U., Prante C. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator can export hyaluronan. *Pathobiology*. 2010; 77 (4): 200–209.
12. Rahmoune H., Lamblin G., Lafitte J.J. et al. Chondroitin sulfate in sputum from patients with cystic fibrosis and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 5 (4): 315–320.
13. Solic N., Wilson J., Wilson S.J., Shute J.K. Endothelial activation and increased heparan sulfate expression in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (7): 892–898.
14. Park P., Pier G., Preston M. et al. Syndecan-1 shedding is enhanced by LasA, a secreted virulence factor of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 3057–3064.
15. Jones A.P., Wallis C.E. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (3): CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127.pub2.
16. Konstan M.W., Wagener J.S., Pasta D.J. et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulm.* 2011; 46: 545–553. DOI: 10.1002/ppul.21388.

37. Bucki R., Byfield F.J., Janmey P.A. Release of the antimicrobial peptide LL-37 from DNA/F-actin bundles in cystic fibrosis sputum. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 624–632.
38. Laube B.L., Sharpless G., Carson K.A. et al. Acute inhalation of hypertonic saline does not improve mucociliary clearance in all children with cystic fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11: 45. DOI: 10.1186/1471-2466-11-45.
39. Rosenfeld M., Ratjen F., Brumback L. et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 307 (21): 2269–2277. DOI: 10.1001/jama.2012.5214.
40. Subbarao P., Stanojevic S., Brown M. et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (4): 456–460. DOI: 10.1164/rccm.201302-0219OC.
41. Sherman V.D., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Inhaled hypertonic saline solution in therapy of cystic fibrosis. In: "Cystic Fibrosis in Adults and Children. A Look to the Future". The 11th Russian National Congress on cystic fibrosis. Abstract Book. Moscow; 2013: 92–93 (in Russian).
42. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2014 Annual Report. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2015. www.cff.org
43. ECFS Patient Registry. Annual Data Report, 2013. www.ecfs.eu
44. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: development of the national register. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N.Speranskogo.* 2014; 93 (4): 44–55 (in Russian).
45. A register of cystic fibrosis patients in Russian Federation, 2014. Moscow: Medpraktika-M; 2015 (in Russian).
46. Ratjen F. Inhaled hypertonic saline produces small increases in lung function in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2006; 149: 142.
47. Kunz L.I., van Rensen E.L., Sterk P.J. Inhaled hyaluronic acid against exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 286–291.
48. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 225: 65–71.
49. Cantor J.O., Turino G.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest.* 2004; 125: 288–292.
50. Gavina M., Luciani A., Vilella V.R. et al. Nebulized hyaluronan ameliorates lung inflammation in cystic fibrosis mice. *Pediatr. Pulm.* 2013; 48: 761–771.
51. Scuri M., Abraham W.M. Hyaluronan blocks human neutrophil elastase (HNE)-induced airway responses in sheep. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 335–340.
52. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27: 870–878.
53. Ros M., Casciaro R., Lucca F. et al. Hyaluronic Acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–137.
54. Furnari M., Termini L., Traverso G. et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012; 6 (6): 315–322. DOI: 10.1177/1753465812458984.
55. Cresta F., Naselli A., Favilli F. et al. Inhaled hypertonic saline+hyaluronic acid in cystic fibrosis with asthma-like symptoms: a new therapeutic chance. *BMJ Case Rep.* Published online 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-009042.
56. Maíz Carro L., Lamas Ferreiro A., Ruiz de Valbuena Maiz M. et al. Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis. *Med. Clin. (Barc.).* 2012; 138 (2): 57–59.
57. Brivio A., Conese M., Gambazza S. et al. Pilot randomized controlled trial evaluating the effect of hypertonic saline with and without hyaluronic acid in reducing inflammation in cystic fibrosis. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2016. [Epub ahead of print]. PMID: 27149365.
58. Bilton D., Stanford G. The expanding armamentarium of drugs to aid sputum clearance: how should they be used to optimize care? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (6): 601–606. DOI: 10.1097/MCP.000000000000104.

Received October 25, 2016
UDC [616.24-003-004]-085.2

Информация об авторах

Каширская Наталья Юрьевна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Шерман Виктория Давидовна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: tovika@yandex.ru
Капранов Николай Иванович – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» ДЗМ города Москвы; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Author information

Kashirskaya Nataliya Yur'evna, MD, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Sherman Viktoriya Davidovna, PhD, Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: tovika@yandex.ru
Kapranov Nikolay Ivanovich, MD, Professor, Principal Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com

Kondrat'eva Elena Ivanovna, MD, Professor, Principal Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Krasovskiy Stanislav Aleksandrovich, PhD, Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department of D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Amelina Elena Lvovna, PhD, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев

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

Резюме

Характерной чертой течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является развитие обострений. Обострение ХОБЛ — одна из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному (до нескольких недель) ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, значимому снижению качества жизни больных и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. С помощью современной терапии возможно значительно снизить риск развития обострений ХОБЛ. Влияние поддерживающей терапии на обострения зависит от разных факторов, таких как причины обострений (например, инфекции, спонтанное усиление воспаления, бронхоспазм и т. п.), тяжести заболевания (обычно снижение риска обострений на фоне терапии более выражено у тяжелых пациентов), фенотипа ХОБЛ и т. п. Необходимо подчеркнуть, что результаты исследований по снижению риска обострений также зависят от многих факторов: популяции пациентов, включенных в исследование; количества обострений у них до включения в исследование; определения обострений; длительности исследования и т. д. Эффективность различных методов терапии по снижению риска обострений в разных исследованиях составляет от 15 до 50 %, хотя ни один из методов сегодня не позволяет полностью избавить пациента с ХОБЛ от обострений. Условно все виды терапии, направленные на снижение риска обострений, можно разделить на фармакологические и нефармакологические. Для улучшения качества ведения пациентов с ХОБЛ необходим поиск более целенаправленных (или таргетных) фармакологических способов профилактики обострений, даже с учетом уже доступных препаратов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, профилактика.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-591-603

Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

S.N.Avdееv

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

Summary

Acute exacerbation is a typical event in the natural course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Acute exacerbation of COPD (AECOPD) is one of the most frequent causes for seeking the emergency aid by patients. Frequent AECOPD could deteriorate lung function and gas exchange, cause more rapid progression of the disease and significant worsening of the patient's quality of life for long time (up to several weeks). AECOPD is associated with severe economic burden. Current therapeutic approaches can greatly reduce the risk of AECOPD. Effect of the basic therapy on exacerbation rate are related to such factors as the exacerbation cause (infection, spontaneous deterioration of inflammation, bronchoconstriction, etc.), severity of the disease (usually, therapy can decrease the risk of exacerbation in more severe patients), COPD phenotype, etc. Results of clinical trials aimed at the reduction of exacerbation rate are also related to many of factors such as patients' population involved in the study, the previous rate of exacerbations, the study length, etc. Currently, no one therapeutic approach can completely eliminate the risk of exacerbations. The efficacy of different therapeutic methods in preventing AECOPD is 15% to 50%. Methods for preventing AECOPD can be divided to pharmacological and non-pharmacological ones. There is a need to search for target pharmacological approaches for preventing AECOPD including currently available drugs.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, prevention.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — прогрессирующее заболевание с неполностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов (основным из которых является курение) [1]. ХОБЛ является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, обусловленной не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смерти, в т. ч. трудоспособного населения [1–3]. Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ [4–5].

Этиология и эпидемиология обострений ХОБЛ

Во время обострения ХОБЛ происходит усиление обструкции малых дыхательных путей (ДП), воспа-

ления ДП и системного воспаления, а также нарастание легочной гиперинфляции [6–8]. У пациентов с тяжелыми стадиями ХОБЛ во время обострения наблюдаются выраженные локальный и системный воспалительный ответы, что указывает на то, что тяжесть ХОБЛ в стабильный период является предиктором тяжести обострений ХОБЛ [9].

Обострения ХОБЛ являются гетерогенными событиями, вызванными комплексными взаимодействиями между организмом больного, респираторными вирусами, бактериями и внешними поллютантами, которые приводят к усилению воспалительной реакции [10]. В целом вирусные и бактериальные инфекции являются наиболее частыми триггерами обострений ХОБЛ [11–13]. Респираторные вирусы и бактерии часто оказывают совокупное воздействие и могут обеспечивать синергичные эффекты во вре-

мя обострений [9, 10]. Коинфекции вирусов и бактерий обнаруживаются в 25 % случаев всех обострений, при этом обострение характеризуется наиболее тяжелыми функциональными нарушениями и требуется длительная госпитализация пациентов [14]. Приблизительно в $\frac{1}{3}$ случаев обострений выявить их причину не удается [11].

Несмотря на то, что частота развития обострений ХОБЛ увеличивается по мере утяжеления заболевания, можно выявить отдельную группу пациентов, которые переносят частые обострения вне зависимости от стадии ХОБЛ [4]. Действительно, при наблюдении течения заболевания у пациентов с ХОБЛ на протяжении нескольких лет можно выявить, что наличие частых обострений в анамнезе является наилучшим предиктором будущих обострений [4, 15, 16]. Кроме того, получены доказательства, что при перенесенном обострении повышается восприимчивость больного ХОБЛ к развитию последующего обострения, т. е. обострения имеют тенденцию к группированию во временные кластеры [17, 18]. Наиболее опасным временным интервалом для развития повторного нового обострения (или рецидива) являются первые 8 нед. после начального обострения [17, 18].

Для понимания природы обострений важно знать их паттерн — скорость развития и продолжительность.

На основе информации, взятой из дневников пациентов с ХОБЛ ($n = 212$), выделено 2 типа обострений ХОБЛ — с внезапным и постепенным началом (рис. 1) [19]. Установлено, что 56 % обострений были внезапными, а пик симптомов зафиксирован в 1-й день их развития. Постепенным началом характеризовались 44 % обострений, средняя продолжительность интервала от начала до пика обострения составила 4 дня. Вирусные или бактериальные симптомы чаще ассоциировались с внезапными обострениями. У пациентов с внезапным началом обострения отмечались более выраженные симптомы и более короткий период длительности обострений ($p < 0,001$).

Несмотря на то, что обострения ХОБЛ ассоциированы с усилением симптомов и снижением качества жизни (КЖ) пациентов, до 50 % всех случаев остаются «нерепортируемыми», т. е. больные во время

этих обострений не обращаются за медицинской помощью [16, 20] — они «привыкают» к колебаниям выраженности симптомов по мере прогрессирования заболевания [16]. Выявление и обучение лиц, которые запаздывают с обращением за помощью или не обращаются вовсе по поводу обострений, может улучшить обращаемость пациентов, что в свою очередь поможет уменьшить болезненность и значительно снизить нагрузку на ресурсы здравоохранения (в т. ч. расходы), затрачиваемые на ведение тяжелых обострений в условиях стационаров [21].

Патофизиология обострений ХОБЛ

Несмотря на то, что механизмы развития обострений ХОБЛ до конца еще не изучены, можно констатировать, что одним из наиболее важных является усиленный воспалительный ответ [6, 9, 12, 14]. Усиление воспаления ДП во время обострения ХОБЛ приводит к ухудшению легочной гиперинфляции, повышению дисбаланса вентиляции и перфузии, нарастанию одышки, а в случае тяжелой ХОБЛ — также гипоксемии и гиперкапнии [22]. Кроме того, можно предположить, что повышение локальной экспрессии провоспалительных цитокинов в межреберных мышцах вносит свой вклад в развитие дисфункции дыхательных мышц [23], что в свою очередь приводит к усилению вентиляционного запроса. При прогрессировании ХОБЛ отмечено повышение в слизистой ДП числа клеточных элементов, таких как $CD8^+$ -лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы [24]. Данный воспалительный паттерн меняется во время обострения на преимущественно нейтрофильное воспаление [8, 14]. Более того, воспалительный ответ при обострении ХОБЛ модулируется природой инфекционного триггера, как уже подчеркивалось, вирусно-бактериальная ассоциация приводит к наиболее выраженному усилению воспаления и тяжести обострений [9, 10]. Во время обострений ХОБЛ обычно происходит значительное повышение числа нейтрофилов в мокроте и периферической крови, что характерно для обострений любой тяжести, независимо от их причины [14]. Несмотря на то, что традиционно обострение ХОБЛ рассматривается как преимущественно нейтрофильный воспалительный ответ [25], у ряда пациентов с ХОБЛ важную роль играет и эозинофильное воспаление [26, 27].

В исследовании *M. Bafadhel et al.*, включавшем в себя пациентов ($n = 145$) с обострением ХОБЛ, определены 4 биологических фенотипа обострений ХОБЛ, почти не отличающихся клинически, но дифференцируемых по ряду высокочувствительных биомаркеров: «обострения, ассоциированные с бактериями» (35 %), «обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты» (24 %), «обострения, ассоциированные с вирусами» (34 %) и «маловоспалительные обострения» (11 %) (рис. 2) [28]. Наиболее чувствительным и специфичным маркером для определения эозинофилии мокроты во время обострений была эозинофилия периферической крови

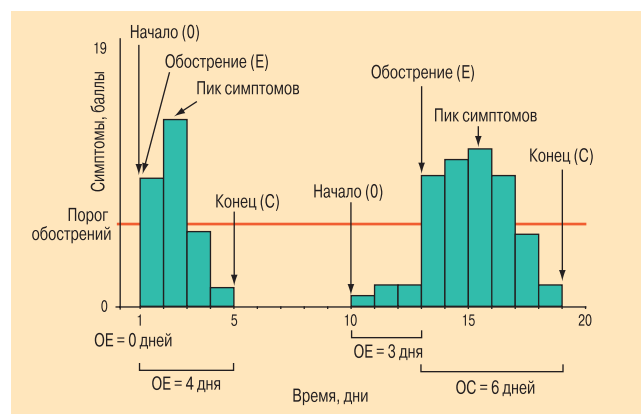


Рис. 1. Фенотипы обострений ХОБЛ с внезапным и постепенным началом [19]
Figure 1. Phenotypes of exacerbations of COPD with acute or insidious onset [19]

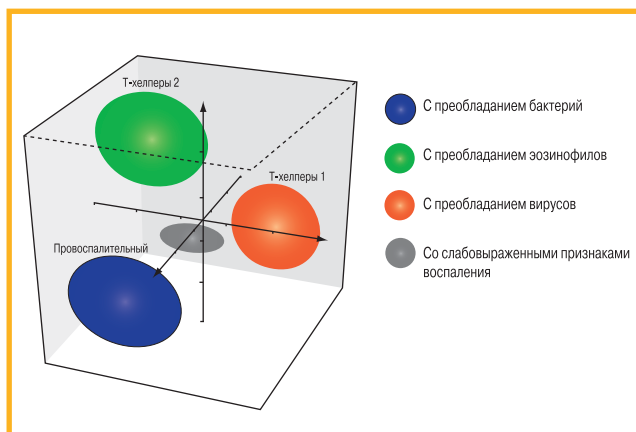


Рис. 2. Биологические фенотипы обострений ХОБЛ и биомаркеры, ассоциированные с клиническими фенотипами обострений [28]
Figure 2. Biological clusters of acute exacerbations of COPD and bio-markers associated with clinical COPD exacerbation phenotypes [28]

(площадь под ROC-кривой — 0,85) с пороговым значением 2 % (чувствительность — 90 %, специфичность — 60 %).

Клинические последствия обострений

Тяжелые обострения ХОБЛ, при которых требуется госпитализация, ассоциированы с высокой внутригоспитальной летальностью, которая составляет 6,7 % [29]. Однако выявлено, что критический период риска летального исхода во время обострения превышает среднюю длительность госпитализации, поэтому истинная летальность при тяжелых обострениях ХОБЛ достигает 15,6 % [30]. Согласно результатам крупного проспективного когортного исследования *S.Suissa et al.*, 50%-ная выживаемость больных ХОБЛ после 1-го тяжелого обострения составляет всего 3,6 года [30].

Обострения ХОБЛ (особенно частые) также ассоциированы с выраженным и долговременным снижением КЖ, слабостью периферических скелетных мышц, снижением физической активности и выносливости [16, 31–40].

S.Spencer et al. показано, что КЖ, оцененное с помощью респираторного вопросника Клиники святого Георгия для больных ХОБЛ (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ), после перенесенного обострения ХОБЛ восстанавливается лишь через 4 нед., а до полного возвращения к исходному КЖ (как до обострения) требуется до 6 мес. [41].

Обострения ХОБЛ оказывают долгосрочный негативный эффект на физическую выносливость. По данным исследования *C.Cote et al.*, в течение первых 2 лет после обострения у пациентов с ХОБЛ происходит сокращение дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста в среднем на 74 м [42].

Кроме того, в исследованиях [41, 43–45] продемонстрировано, что частые обострения у больных ХОБЛ связаны с негативным влиянием на легочную функцию. В исследовании TORCH [46] наблюдение больных ХОБЛ проводилось в течение 3 лет; при этом установлено, что ежегодная скорость снижения

объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у пациентов, переносивших 1 среднетяжелое или тяжелое обострение в течение года, была на 37 % выше, чем у больных без обострений ($p < 0,001$), а среди лиц, у которых наблюдалось > 1 обострения в течение года — на 65 % выше ($p < 0,001$). *G.C.Donaldson et al.* также показано, что при частых обострениях сокращается время, которое пациент с ХОБЛ проводит вне дома (на –0,16 ч в день / год; $p < 0,001$), т. е. снижаются физическая активность больных и показатели ОФВ₁ ($p = 0,011$) [47].

Определение обострений

Согласно руководству GOLD (2016), обострение ХОБЛ — это «острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии» [1].

Несмотря на то, что определение обострений может различаться в клинических исследованиях, они обычно основаны либо на клинических проявлениях (тяжесть симптомов) и / или на объеме использования ресурсов здравоохранения [48]. Например, в одном из самых крупных исследований UPLIFT обострение определено как появление / усиление как минимум одного из респираторных симптомов (кашель, мокрота, гнойность мокроты, свистящие хрипы или одышка) на протяжении ≥ 3 дней [49]. Обычно среднетяжелые обострения определяются как события, требующие терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) и / или антибактериальными препаратами (АБП), а тяжелые обострения — как события, требующие госпитализации пациентов [50, 51].

Существует множество причин, благодаря которым результаты многих клинических исследований не могут сравниваться друг с другом напрямую. Одним из таких важных препятствий является отсутствие согласованного определения обострения ХОБЛ [48, 52]. Эта причина привела к созданию и валидации инструмента *Chronic Pulmonary Disease-Patient Reported Outcomes* (EXACT-PRO), представляющего собой вопросник из 14 пунктов, который предлагает стандартизированный подход к определению и репортированию обострений на основе симптомов [53].

При возможностях современной терапии риск развития обострений ХОБЛ значительно снижен [1]. Влияние поддерживающей терапии на обострения зависит от разных факторов, таких как причины обострений (например, инфекции, спонтанное усиление воспаления, бронхоспазм и т. п.), тяжести заболевания (обычно снижение риска обострений на фоне терапии наиболее выражено у тяжелых пациентов), фенотипа ХОБЛ и др. [5]. Необходимо подчеркнуть, что результаты исследований по снижению риска обострений также зависят от многих факторов: популяции пациентов, включенных в исследование; количества обострений у них до включения в исследование; определения обострений;

длительности исследования и т. д. Также нужно добавить, что ни один из методов терапии сегодня не позволяет полностью избавить пациента с ХОБЛ от обострений — эффективность различных методов терапии по снижению риска обострений в разных исследованиях составляет 15–50 % [5]. Условно все виды терапии, направленные на снижение риска терапии, можно разделить на фармакологические и нефармакологические. Нефармакологические методы профилактики обострений могут быть не менее эффективны в достижении основных задач терапии ХОБЛ, чем лекарственные средства. Поиск наиболее целенаправленных (или таргетных) фармакологических способов профилактики обострений для улучшения качества ведения пациентов с ХОБЛ необходим даже с учетом уже доступных препаратов.

Нефармакологические стратегии профилактики обострений

Отказ от курения

Отказ от курения является вмешательством с доказанным максимальным положительным эффектом на прогрессирование ХОБЛ. В исследовании *Lung Heath Study* [54] продемонстрировано, что долгосрочный отказ от курения может быть достигнут у 25 % больных ХОБЛ. В исследовании с участием больных ХОБЛ ($n = 23\,497$), проведенном в системе госпиталей ветеранов (США), показано, что при отказе от курения риск обострений ХОБЛ (отношение рисков (ОР) — 0,78; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,75–0,87) снижается, причем величина эффекта зависела от длительности периода, свободного от курения [55]. В исследовании, посвященном оценке показателя «стоимость-эффективность» антитабачных программ, показано, что интенсивные программы отказа от курения ассоциированы с более низким риском обострений (0,38 события vs 0,60 события на 1 пациента в год) и госпитализаций (0,39 события vs 1,0 события на 1 пациента в год) [56]. В систематическом обзоре *N.S. Godtfredsen et al.* проанализированы все доступные методы терапии ХОБЛ и сделаны выводы о том, что при отказе от курения не только замедляется прогрессирование ХОБЛ даже при тяжелых стадиях заболевания, но и улучшается выживаемость больных [57].

Вакцинация

В настоящее время всем больным ХОБЛ, независимо от степени тяжести, рекомендовано проведение регулярных вакцинаций от гриппа и пневмококковой инфекции [58, 59]. В исследовании [60] изучалась эффективность вакцинации против гриппа у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями легких. Показано, что при вакцинации значительно снижается число обострений, госпитализаций и летальности. Существуют определенные противоречия по оценке способности антипневмококковых вакцин снижать риск обострений ХОБЛ. Так, в систематическом анализе из библиотеки *Cochrane*, выполненном на основе 4 рандомизиро-

ванных исследований, не удалось показать достоверное уменьшение числа обострений после вакцинации против пневмококковой инфекции [61]. С другой стороны, *I. Alfageme et al.* продемонстрировано, что при вакцинации 23-валентной полисахаридной антипневмококковой вакциной значительно снижается риск развития внебольничной пневмонии у пожилых (старше 65 лет) пациентов с ХОБЛ и больных с выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 40 %) [62].

В нескольких исследованиях также получены свидетельства о положительном влиянии бактериальных лизатов на риск обострений у пациентов с ХОБЛ. Например, *J.P. Collet et al.* отмечено 30%-ное снижение числа госпитализаций у больных хроническим бронхитом или ХОБЛ легкой степени [63] при введении иммуоактивного лиофилизированного водорастворимого экстракта ОМ-65, а в исследовании *M. Soler et al.* продемонстрировано снижение риска обострений на 29 % ($p = 0,003$) у пациентов с тяжелой ХОБЛ [64]. В исследовании *M. Cazzola* при применении механического бактериального лизата РМВЛ у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ риск инфекционных обострений снижался на 33 % ($p < 0,05$), риск госпитализаций — на 45 % ($p < 0,05$), а длительность пребывания больных в стационаре — на 1,6 дня ($p < 0,05$) [65].

Легочная реабилитация

В настоящее время получены убедительные данные о высокой эффективности программ легочной реабилитации при ХОБЛ. В основном обсуждаются эффекты реабилитации на повышение физической выносливости пациентов и их КЖ, но относительно немного известно о влиянии реабилитации на обострения ХОБЛ [66]. При использовании программ легочной реабилитации улучшается прогноз у пациентов с ХОБЛ — такой эффект связан с влиянием на многие компоненты — снижение легочной гиперинфляции, депрессии и тревоги, десенсибилизация к диспноэ, повышение физической активности. В проспективном рандомизированном исследовании [67] доказано, что при выполнении программ легочной реабилитации снижается длительность госпитализаций больных ХОБЛ (10,4 дня vs 21,0 дня в группе контроля). В метаанализе, выполненном на основе 6 исследований ($n = 230$), сделано заключение, что при помощи программ легочной реабилитации снижается риск госпитализаций (совокупный ОР — 0,26) и летальности (совокупный ОР — 0,45) [68].

Фармакологические стратегии профилактики обострений

Снижение риска обострений ХОБЛ продемонстрировано для лекарственных препаратов из разных групп, однако, вероятно, способность препаратов оказывать влияние на обострения может отличаться в различных группах пациентов с ХОБЛ [69]. С помощью фенотипирования больных ХОБЛ возможно

выявить пациентов, лучше всего отвечающих на определенные виды терапии, т. е. приблизиться к персонализированной терапии [70, 71].

Длительно действующие бронходилататоры

На сегодняшний день наиболее эффективными признаны длительно действующие бронходилататоры (ДДБД), эффект которых сохраняется до 24 ч, в настоящее время являющиеся основой базисной терапии ХОБЛ, т. к. при помощи данных препаратов уменьшаются симптомы заболевания и риск развития обострений ХОБЛ [1]. К ДДБД относятся 2 класса препаратов с различными механизмами действия — длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). Механизм снижения числа обострений ХОБЛ на фоне приема ДДБД пока окончательно не изучен, возможно, он связан с эффектами препаратов на секрецию и клиренс мокроты (особенно при использовании ДДАХП) или с повышением функционального резерва и стабилизацией ДП. Имеются указания на возможные прямые и не прямые противовоспалительные эффекты ДДБД, связанные с их влиянием на провоспалительные клетки и медиаторы воспаления [19], однако данный вопрос нуждается в дальнейшем исследовании. Примечательно, что достоверное снижение числа обострений ХОБЛ (на 30 %) наблюдается и после хирургической редукции объема легких [72], т. е. при вмешательствах, в принципе не обладающих прямым противовоспалительным действием (бронходилататоры, хирургическая редукция объема легких), может снижаться число обострений только за счет положительных изменений механики дыхания.

Длительно действующие β_2 -агонисты

При поддерживающей терапии ДДБА не только улучшаются функциональные показатели и уменьшаются симптомы, но и снижается риск развития обострений ХОБЛ.

В исследовании INHANCE при терапии индакатеролом в дозе 150 мкг в сутки в течение 26 нед. число обострений ХОБЛ снизилось на 31 % по сравнению с плацебо (ОР — 0,69; 95 % ДИ 0,51–0,94) [73]. В исследовании INVOLVE длительно 52 нед. показано, что прием индакатерола в дозе 300 мкг в сутки и формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки сопровождался достоверным уменьшением числа обострений ХОБЛ по сравнению с приемом плацебо (ОР — 0,77; 95%-ный ДИ — 0,61–0,98; ОР — 0,77; 95%-ный ДИ — 0,61–0,98 соответственно), при этом значительных различий влияния на риск развития обострений между индакатеролом и формотеролом не установлено [74]. В объединенном анализе исследований INHANCE, INVOLVE и INLIGHT-1 показано, что прием индакатерола в дозе 150 мкг в сутки в течение 3 мес. сопровождается снижением числа обострений на 37 % (ОР — 0,63; 95%-ный ДИ — 0,44–0,91), а прием индакатерола в дозе 300 мкг в сутки в течение 3 мес. — на 34 % (ОР — 0,66; 95%-ный ДИ — 0,49–0,90) [75].

Длительно действующие антихолинергические препараты

Наибольшая доказательная база по способности уменьшать риск будущих обострений на сегодня получена для ДДАХП тиотропия бромидом [76, 77]. В исследовании MISTRAL при терапии тиотропием по сравнению с плацебо среднее число обострений ХОБЛ снизилось на 35 % (1,57 обострения vs 2,41 обострения в год; $p < 0,01$), длительность обострений (среднее число дней) — на 37 % (21,1 дня vs 33,3 дня в год; $p < 0,01$), а время до первого обострения достоверно ($p < 0,001$) увеличилось [78]. В других исследованиях также отмечено значительное снижение числа госпитализаций больных группы тиотропия (снижение на 38–47 %) и времени, проведенного больными в стационаре (снижение на 50 %) [79, 80].

Снижение риска развития обострений ХОБЛ показано и при использовании других препаратов из группы ДДАХП. В исследованиях GLOW-1 и GLOW-2 при терапии гликопирронием уменьшилось число среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31 % через 26 нед. лечения и на 34 % — через 52 нед. лечения [81, 82]. Риск тяжелых обострений, ставших поводом для госпитализации, через 26 нед. терапии у получавших гликопирроний снизился на 65 % по сравнению с плацебо (ОР — 0,35; 95%-ный ДИ — 0,141–0,857) [81]. Риск тяжелых обострений, при которых требовалось назначение системных ГКС или АБП, по сравнению с плацебо в группе гликопиррония снизился на 39 % [83, 84].

По данным исследования ATTAIN, частота развития обострений ХОБЛ у пациентов, принимавших аклидиний в дозе 800 мг в сутки, составила 0,4 в год, а плацебо — 0,6 в год соответственно. По сравнению с плацебо ОР развития обострений при лечении аклидинием 400 мг 2 раза в день — 0,67 (95%-ный ДИ — 0,48–0,94; $p < 0,05$) [85]. В среднем при оценке частоты обострений как с помощью медицинской документации, так и с помощью вопросника EXACT-RS их количество в год сократилось примерно на 28 % [86].

По сравнению с ДДБА при снижении риска обострений ХОБЛ более эффективны ДДАХП. В исследовании ROET-COPD ($n = 7\,384$), которое продолжалось в течение 1 года, проведено сравнение терапии тиотропием и салметеролом [87]. При использовании тиотропия по сравнению с салметеролом риск развития обострений снизился на 17 % ($p < 0,001$), а время до первого обострения ХОБЛ увеличилось на 42 дня (187 дней vs 145 дней). Риск развития тяжелых обострений на фоне тиотропия уменьшился на 27 % ($p < 0,001$). При субгрупповом анализе показано, что преимущество тиотропия по сравнению с салметеролом проявляется независимо от пола, возраста, терапии ингаляционными ГКС (иГКС) и статуса курения. В исследовании INVIGORATE ($n = 3\,444$) при сравнении эффектов тиотропия и индакатерола в течение 1 года получены схожие результаты — по сравнению с ДДБА число

обострений на фоне терапии ДДАХП оказалось на 29 % меньше [88].

Фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП

Относительно недавно для терапии ХОБЛ стали использоваться фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью 1 ингалятора. В большинстве исследований, посвященных эффективности комбинаций ДДБА / ДДАХП продемонстрировано, что они превосходят эффективность монотерапии входящих в их состав бронходилататоров [90]. Получены новые данные о высокой эффективности комбинации индакатерол / гликопирроний (ИНД / ГЛИ) по уменьшению риска обострений ХОБЛ.

Основной задачей исследования SPARK (362 исследовательских центра) с участием пациентов ($n = 2\,224$) с ОФВ₁ < 50 %_{долж.} и анамнезом обострений являлось сравнение влияния ИНД / ГЛИ и монотерапии гликопирронием и тиотропием на число обострений ХОБЛ в течение 64 нед. [91]. По сравнению с гликопирронием и тиотропием при терапии ИНД / ГЛИ снизилось число обострений ХОБЛ (от легкой до тяжелой степени) на 15 и 14 % соответственно [91]. В последующем метаанализе продемонстрировано, что при терапии ИНД / ГЛИ период до следующего обострения увеличился на 35 % [92].

В исследовании LANTERN в течение 26 нед. проводилось сравнение терапии ИНД / ГЛИ с салметеролом / флутиказоном (САЛ / ФЛУ) по влиянию на число обострений у пациентов ($n = 774$) с ХОБЛ (ОФВ₁ — 30–80 %_{долж.}) [93]. К концу исследования продемонстрировано преимущество терапии ИНД / ГЛИ перед препаратом сравнения — число среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ снизилось на 31 %.

Особый интерес представляло изучение эффективности комбинации ДДБА / ДДАХП по сравнению с комбинацией ДДБА / иГКС в группе пациентов с тяжелой ХОБЛ и анамнезом обострений. С этой целью выполнено исследование FLAME, в котором 75 % пациентов относились к группе D. В данном исследовании проводилось сравнение эффективности ИНД / ГЛИ и САЛ / ФЛУ в отношении снижения риска обострений у больных ХОБЛ ($n = 3\,362$) с выраженной одышкой (≥ 2 баллов по шкале MRC) и наличием не менее 1 документированного обострения, требовавшего терапии системными ГКС и / или АБП в течение последнего года [94]. В общей сложности у 19,3 % пациентов в анамнезе отмечено по крайней мере 2 среднетяжелых или тяжелых обострения за предшествующий год, а 56,3 % получали иГКС на момент скрининга. При терапии ИНД / ГЛИ продемонстрированы не только равная эффективность, но и стабильное превосходство над режимом ДДБА / иГКС по всем конечным точкам исследования (обострения, функция легких и качество жизни). Показано, что комбинация ИНД / ГЛИ является более эффективной по сравнению комбинацией САЛ / ФЛУ по способности уменьшения числа всех обострений (различие 11 %; $p = 0,0003$), а также

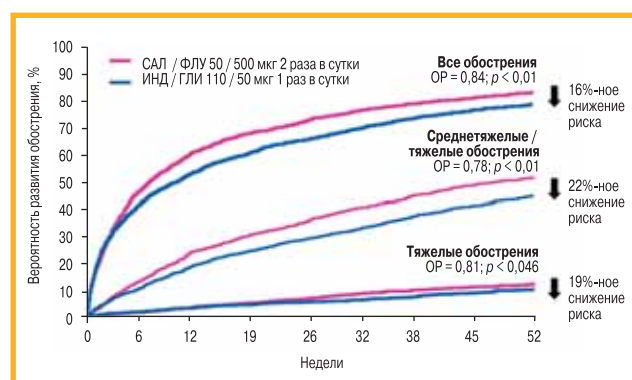


Рис. 3. Индакатерол / гликопирроний увеличивает время до 1-го обострения ХОБЛ по сравнению с комбинацией салметерол / флутиказон [94]

Figure 3. Indacaterol/glycopyrronium bromide increases time to the first acute exacerbation of COPD compared to salmeterol/fluticasone combination [94]

среднетяжелых и тяжелых обострений (различие 17 %; $p < 0,001$). Несмотря на то, что различие по частоте тяжелых обострений достоверно не различалось между группами терапии из-за небольшого числа данных событий, период до 1-го тяжелого обострения был существенно больше в группе ИНД / ГЛИ по сравнению с группой САЛ / ФЛУ (снижение риска на 19 %; $p = 0,046$) (рис. 3) [94]. Эффективность терапии ИНД / ГЛИ, по сравнению с терапией САЛ / ФЛУ не зависела от уровня эозинофилов периферической крови. Частота побочных эффектов и смертей была сходной в обеих группах терапии, однако число случаев пневмонии оказалось достоверно выше у больных, принимавших САЛ / ФЛУ (4,8 % vs 3,2 %; $p = 0,02$) [94].

Судить о влиянии других фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП на риск обострений ХОБЛ пока преждевременно, т. к. работы, где бы специально изучался этот аспект терапии, отсутствуют. В исследованиях TOnado-1 и TOnado-2 продемонстрировано снижение числа обострений ХОБЛ на фоне терапии тиотропием / олодатеролом по сравнению с монотерапией олодатеролом (ОР — 0,83; 95%-ный ДИ — 0,71–0,99), но не с тиотропием [95]. В исследованиях, посвященных комбинации формотерол / аклидиний (ФОР / АКЛ) не показано достоверных различий по числу обострений между терапией ФОР / АКЛ, монокомпонентами и САЛ / ФЛУ [96–99]. При терапии комбинацией вилантерол / умеклидиний также не показано достоверного влияния на риск обострений при сравнении с терапией монокомпонентами или тиотропием [100].

иГКС и комбинации иГКС / ДДБА

Влияние терапии иГКС на число обострений ХОБЛ также является предметом научных дискуссий [101]. Предполагается, что основным механизмом действия иГКС являются их противовоспалительные эффекты. Однако иГКС при ХОБЛ оказывают влияние лишь на некоторые компоненты бронхиального воспаления (Т-лимфоциты и макрофаги) [102–104]. Менее выраженная эффективность иГКС при ХОБЛ по сравнению с бронхиальной астмой (БА) может

быть объяснена с позиции снижения экспрессии и активности одного из ключевых ядерных ферментов — деацетилазы гистонов-2 (HDAC-2), необходимой для «выключения» активированных воспалительных генов [105, 106].

В исследовании ISOLDE ($n = 751$) у пациентов с ХОБЛ среднее число обострений заболевания было значительно (на 25 %) ниже у больных, принимавших флутиказон (0,99 в год на 1 пациента) по сравнению с получавшими плацебо (1,32 обострения в год) [107]. Однако в настоящее время назначение иГКС при ХОБЛ чаще всего сопровождается назначением ДДБА, т. е. фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА. Согласно международным клиническим рекомендациям, терапия иГКС рекомендована только больным ХОБЛ с высоким риском развития повторных обострений (≥ 2 обострений за последний год и $ОФВ_1 < 50\%$ долж., т. е. групп С и D по классификации GOLD), если не удается добиться контроля при использовании ДДБД [1].

В исследовании TORCH при терапии комбинацией САЛ / ФЛУ частота обострений ХОБЛ снижалась на 25 % по сравнению с плацебо, и это снижение было статистически более значимым, чем при монотерапии теми же препаратами (на 15 % — при терапии салметеролом и на 18 % — при терапии флутиказоном) [50]. В исследовании *W.Szafranski et al.* при лечении комбинированным препаратом будесонид / формотерол (БУД / ФОР) число тяжелых обострений ХОБЛ снизилось на 24 %, а легких обострений — на 62 % [108]. В исследовании *P.M.Calverley et al.* также подтверждено превосходство терапии БУД / ФОР перед терапией монопрепаратами и плацебо — время до развития следующего обострения составило 254 дня, а в группах будесонида, формотерола и плацебо данный показатель составил 178, 154 и 96 дней соответственно [109]. При последующем математическом анализе, проведенном на основании указанных исследований, показано, что число больных, которых необходимо пролечить БУД / ФОР для предупреждения 1 обострения (*number needed to treat* — NNT) по сравнению с плацебо составляет 2,2–2,4 [110].

Снижение риска обострений ХОБЛ показано и при использовании новых комбинаций иГКС / ДДБА. В исследовании FORWARD при терапии экстрамелкодисперсной комбинацией беклометазона дипропионат / формотерол в течение 48 нед. риск обострений ХОБЛ снизился на 28 % по сравнению с формотеролом (ОР — 0,72; 95%-ный ДИ — 0,62–0,84) [111]. По результатам объединенного анализа 2 рандомизированных исследований также показано, что при лечении комбинацией флутиказона фураат / вилантерол по сравнению с монотерапией вилантеролом достоверно снижается риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [112].

Следует помнить, что терапия иГКС и иГКС / ДДБА сопряжена с достаточно широким спектром местных и системных нежелательных явлений (НЯ), особенно при длительном назначении высоких доз иГКС [113]. Среди таких НЯ чаще всего встречаются

ротоглоточный кандидоз, катаракта, глаукома, остеопороз и переломы костей, васкулопатии, сахарный диабет, реактивация туберкулеза, подавление коры надпочечников и т. п. [114]. В последние годы в перечень НЯ при терапии иГКС у пациентов с ХОБЛ также включено повышение риска развития пневмонии [115]. В крупном когортном исследовании ($n = 135\,445$) продемонстрировано статистически достоверное дозозависимое повышение риска пневмонии при использовании иГКС у больных с впервые диагностированной ХОБЛ — примерно на 28 % при низких дозах, на 111 % — при средних и на 224 % — при высоких дозах. Развитие пневмонии также сопровождается увеличением стоимости медицинского обслуживания пациентов с ХОБЛ [116].

Вероятно, что иГКС могут быть более эффективны у определенных групп пациентов или фенотипов ХОБЛ, т. к. ХОБЛ является комплексным и гетерогенным заболеванием с различными патофизиологическими механизмами. Сегодня наиболее перспективным представляется назначение иГКС с позиции фенотипирования ХОБЛ [117]. К числу иГКС-чувствительных фенотипов ХОБЛ могут быть отнесены больные с сочетанием БА и ХОБЛ; частыми обострениями; повышенным содержанием эозинофилов в мокроте или крови [113, 114, 117]. Безусловно, в определении перечисленных фенотипов по-прежнему есть много сложностей — не при всех частых обострениях (особенно вызванных бактериальной инфекцией) требуется терапия иГКС; у ряда пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ могут быть такие изменения ДП (ремоделирование и нейтрофильное воспаление), при которых иГКС также неэффективны; наконец, точные и универсальные критерии эозинофилии мокроты и крови (чаще всего приводятся пороговые значения $\geq 3\%$ — для мокроты и ≥ 300 кл. / мкл — для крови), отсутствуют [117].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4

Рофлумиласт и его активный метаболит — рофлумиласт-N-оксид являются селективными ингибиторами фермента фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Основной механизм действия рофлумиласта при ХОБЛ связан с угнетением воспалительной реакции ДП [118].

Практически во всех исследованиях, посвященных эффективности рофлумиласта при ХОБЛ, показано, что частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на фоне терапии рофлумиластом была достоверно ниже, чем на фоне плацебо (на 14–17 %) [119, 120].

S.I.Rennard et al. выполнен совокупный *post-hoc* анализ исследований, в которых изучалась эффективность рофлумиласта у пациентов с ХОБЛ (стадии III и IV по классификации GOLD); при этом установлено значительное — на 26,2 % ($p = 0,001$) снижение числа обострений ХОБЛ в подгруппе больных с бронхитическим вариантом ХОБЛ (с хроническим кашлем и продукцией мокроты), в то время как в целом по группе ХОБЛ снижение числа обострений составило 14,3 % ($p = 0,026$) [121]. *E.D.Bateman et al.*

на основе 2 других исследований проанализировано влияние рофлумаиаста на число обострений у пациентов с ХОБЛ с частыми (≥ 2 в год) и нечастыми (< 2 в год) обострениями [122]. У больных с нечастыми обострениями при терапии рофлумаиастом достоверно снижалось — на 16,5 % ($p = 0,006$) число обострений по сравнению с плацебо. Однако у больных с частыми обострениями различие с плацебо оказалось еще более выраженным — 22,3 % ($p = 0,002$).

В недавно опубликованном исследовании REACT в течение 1 года проводилось изучение эффективности рофлумаиаста у пациентов с тяжелой ХОБЛ, имевших как минимум 2 обострения в предшествующем году, несмотря на терапию комбинацией иГКС / ДДБА или иГКС / ДДБА / тиотропий [123]. Терапия рофлумаиастом привела к снижению числа среднетяжелых и тяжелых обострений на 13,2 % (при анализе с помощью регрессии *Poisson* ОР — 0,868; 95%-ный ДИ — 0,753–1,002) или на 14,2 % (при анализе с помощью негативной биномиальной регрессии ОР — 0,858; 95%-ный ДИ — 0,740–0,995). Таким образом, при дополнительном (к двойным или даже тройным комбинациям) назначении рофлумаиаста снижается риск обострений у пациентов с ХОБЛ с бронхитическим фенотипом и частыми обострениями.

В другом 1-годичном исследовании со сходным дизайном RE(2)SPOND при назначении рофлумаиаста число обострений также снижалось на 8,5 % по сравнению с плацебо, однако этот эффект был небольшим и не достиг статистической достоверности (ОР — 0,92; 95%-ный ДИ — 0,81–1,04) [124]. Однако по результатам *post-hoc* анализа исследования показано, что при терапии рофлумаиастом достоверно уменьшается риск обострений у пациентов с ≥ 3 обострениями — на 39 % (ОР — 0,61; 95%-ный ДИ — 0,39–0,95) и / или госпитализацией в предшествующий год — на 22 % (ОР — 0,78; 95%-ный ДИ — 0,61–1,00). Но следует отметить, что пациенты группы рофлумаиаста чаще (11,7 %) прекращали прием препарата, чем в плацебо (5,4 %), что было связано с развитием НЯ терапии.

АБП

Макролиды. В настоящее время накапливается все больше данных о возможности длительного использования макролидных АБП (азитромицин и кларитромицин) у больных ХОБЛ с частыми обострениями. Потенциальными механизмами действия макролидов при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях могут быть ингибиторные эффекты на продукцию секрета в ДП, аккумуляцию нейтрофилов и лимфоцитов в ДП и антипролиферативное воздействие на активно делящиеся клетки [125].

Относительно недавно опубликовано самое масштабное на сегодня исследование ($n = 1\,142$), посвященное изучению влияния длительной терапии азитромицином на развитие обострений ХОБЛ [126]. Больные ХОБЛ в течение 1 года принимали либо

азитромицин в дозе 250 мг в сутки ежедневно, либо плацебо. Число обострений ХОБЛ оказалось существенно ниже у больных, принимавших азитромицин — 741 vs 900 в группе плацебо, т. е. риск развития обострений составил 0,73 ($p < 0,001$). Частота обострений на 1 человека в год составила 1,48 и 1,83, а среднее время до следующего обострения — 266 дней и 174 дня ($p < 0,001$) в группах азитромицина и плацебо соответственно. Различий между группами пациентов по числу госпитализаций в стационар не отмечено, однако число незапланированных визитов оказалось меньше среди больных, принимавших азитромицин: 2,46 события vs 2,57 события на 1 пациента в год ($p = 0,048$). Таким образом, при длительной терапии относительно высокими дозами азитромицина (250 мг ежедневно в течение 1 года) достоверно снизилось число обострений (на 27 %), улучшилось КЖ, но отмечено развитие ряда побочных эффектов (снижение слуха и повышение резистентности к АБП микроорганизмов из носоглотки) [126].

В исследовании COLUMBUS с участием больных ХОБЛ с ≥ 3 обострениями в предшествующий год при терапии азитромицином в дозе 500 мг 3 раза в неделю в течение 1 года число обострений снизилось на 42 % (ОР — 0,58; 95%-ный ДИ — 0,42–0,79) [127].

Фторхинолоны. Сегодня накоплено достаточно доказательств, подтверждающих роль бактерий в развитии хронического воспаления ДП [128], системного воспаления [129], повышенного числа обострений ХОБЛ [130] и снижении КЖ [131]. Вполне возможно, что бактериальная эрадикация с помощью АБП является методом, направленным на подавление хронической бактериальной инфекции и воспаления ДП [132].

Одно из немногих современных исследований PULSE ($n = 1\,157$) посвящено изучению эффективности повторных курсов АБП у больных ХОБЛ в стабильный период. Изучены эффекты интермиттирующих повторных курсов моксифлоксацина на снижение частоты обострений ХОБЛ [133]. Пациенты с ХОБЛ в течение 5 дней получали либо моксифлоксацин 400 мг в сутки *per os*, либо плацебо, всего 6 курсов с интервалом в 8 нед. [133].

Терапия моксифлоксацином привела к снижению обострений на 25 %, средняя частота обострений составила 0,88 в группе плацебо и 0,75 — в группе моксифлоксацина (отношение шансов (ОШ) — 0,75). Снижение частоты обострений ХОБЛ не зависело от тяжести заболевания, статуса курения и вида поддерживающей терапии. В группе больных ХОБЛ с гнойной или слизисто-гнойной мокротой вероятность развития обострений на фоне терапии АБП снизилась на 45 %. Наличие гнойной и слизисто-гнойной мокроты в стабильный период, возможно, является маркером хронической бронхиальной инфекции. Терапия моксифлоксацином не приводила к устойчивому повышению минимальной ингибирующей концентрации и резистентности микроорганизмов как в мокроте, так и в ректальных мазках, однако отмечено кратковременное повышение сред-

ней минимальной ингибирующей концентрации для *Pseudomonas aeruginosa*.

Мукоактивные препараты

В ряде эпидемиологических исследований показано, что имеется довольно сильная взаимосвязь между повышенной продукцией мокроты и неблагоприятными исходами больных ХОБЛ, в т. ч. с повышенным риском развития обострений [134, 135]. С учетом данных о роли секрета в ДП при хронических заболеваниях ДП неоднократно предпринимались попытки проведения исследований по изучению эффективности мукоактивных препаратов у пациентов с ХОБЛ.

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях длительная поддерживающая терапия карбоцистеином привела к снижению числа обострений ХОБЛ и улучшению КЖ, связанного со здоровьем [136–139]. В исследовании PEACE изучено влияние терапии карбоцистеином (в дозе 500 мг в сутки) в течение 3 лет на развитие обострений ХОБЛ (в основном III и IV стадий по GOLD). В среднем у принимавших карбоцистеин отмечено 1,01 обострения на 1 пациента в год, а группе плацебо — 1,35 на 1 пациента в год, т. е. на фоне мукоактивной терапии наблюдалось снижение риска развития обострений на 24,5 %. Однако у популяции больных ХОБЛ в исследовании PEACE отмечены определенные особенности (исследование проводилось в Китае) — иГКС принимали < 20 % пациентов, многие не использовали никаких бронходилататоров, что не позволяет экстраполировать результаты этого исследования на пациентов с ХОБЛ в реальной практике.

В 2 недавно выполненных 1-годичных исследованиях показано, что при использовании высоких (600 мг 2 раза в сутки) доз N-ацетилцистеина (НАС) риск обострений ХОБЛ снижается. В исследовании NIACE ($n = 120$) отмечено снижение риска обострений на 0,75 событий в год ($p = 0,019$) [140], а в исследовании PANTHEON ($n = 1\,006$) — на 22 % (ОР — 0,78; 95%-ный ДИ — 0,67–0,90) [141]. В метаанализе *M. Cazzola et al.* ($n = 4\,155$), основу которого составили 13 исследований, продемонстрировано, что при терапии НАС риск обострений ХОБЛ снижается на 25 % (ОР — 0,75; 95%-ный ДИ — 0,66–0,84), причем протективный эффект был более сильным при выраженной бронхиальной обструкции. Риск побочных эффектов НАС был невысок и не зависел от дозы препарата [142].

Заключение

Обострения являются важными событиями для пациентов с ХОБЛ. При возможностях современной терапии риск развития обострений ХОБЛ значительно снижается. Обязательным компонентом базисной терапии являются ДДБА, не только оказывающие эффективное влияние на симптомы заболевания, но и значительно снижающие риск обострений. Препараты других групп — иГКС, ингибиторы

ФДЭ-4, АБП, муколитики — назначаются с учетом преобладающего фенотипа ХОБЛ. По данным последних исследований показана способность таких комбинированных бронходилататоров, как ИНД / ГЛИ, эффективно снижать риск обострений ХОБЛ, не только не уступая, но и превосходя при этом результат применения иГКС / ДДБА. Влияние поддерживающей терапии на обострения зависит от разных факторов, таких как причины обострений (инфекции, спонтанное усиление воспаления, бронхоспазм и т. п.), тяжести заболевания (обычно снижение риска обострений на фоне терапии наиболее выражено у тяжелых пациентов), фенотипа ХОБЛ и т. д. Необходимо подчеркнуть, что результаты исследований по снижению риска обострений также зависят от многих факторов — популяции пациентов, включенных в исследование; количества обострений у них до включения в исследование; определения обострений; длительности исследования и т. д. Эффективность различных методов терапии по снижению риска обострений в разных исследованиях составляет от 15 до 50 %, однако ни один из методов терапии сегодня не позволяет полностью избавить пациента с ХОБЛ от обострений. Условно все виды терапии, направленные на снижение риска обострений, можно разделить на фармакологические и нефармакологические. Для улучшения качества ведения больных ХОБЛ необходим поиск целенаправленных (таргетных) фармакологических способов профилактики обострений, даже с учетом уже доступных препаратов.

Конфликт интересов отсутствует.
There is no conflict of interest.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2016. www.goldcopd.org
2. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
3. Gershon A.S., Dolmage T.E., Stephenson A., Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD*. 2012; 9: 216–226.
4. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
5. Agustí A., Calverley P.M., Decramer M. et al. Prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: knowns and unknowns. *J. COPD F.* 2014; 1 (2): 166–184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1532/jcopdf.1.2.2014.0134>.
6. Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J. et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000; 55: 114–120.
7. Celli B., ZuWallack R., Wang S. et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*. 2003; 124: 1743–1748.
8. Qiu Y., Zhu J., Bandi V. et al. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe

- exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 968–975.
9. Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R. et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006; 129: 317–324.
10. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007; 370: 786–796.
11. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
12. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1618–1623.
13. Sethi S., Evans N., Grant B.J. et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
14. 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: 1114–1121.
15. Quint J.K., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 501–507.
16. 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: 1418–1422.
17. Hurst J.R., Donaldson G.C., Quint J.K. et al. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 369–374.
18. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 527–534.
19. Wedzicha J., Decramer M., Seemungal T. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1545–1554.
20. Langsetmo L., Platt R.W., Ernst P. et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 396–401.
21. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1298–1303.
22. Barbera J.A., Roca J., Ferrer A. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1285–1291.
23. Casadevall C., Coronell C., Ramirez-Sarmiento A.L. et al. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 701–701.
24. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
25. Wedzicha J.A., Hurst J.R. Structural and functional co-conspirators in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 602–605.
26. Saha S., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2006; 1: 39–47.
27. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 906–913.
28. 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.
29. Hoogendoorn M., Hoogenveen R.T., Rutten-van Molken M.P. et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 508–515.
30. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67: 957–963.
31. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57: 847–852.
32. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest.* 2005; 128: 1995–2004.
33. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60: 925–931.
34. Miravittles M., Ferrer M., Pont A. et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004; 59: 387–395.
35. Bernard S., LeBlanc P., Whittom F. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 629–634.
36. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 416–469.
37. Mannino D.M., Watt G., Hole D. et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 627–643.
38. 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: 317–326.
39. Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax.* 2003; 58: 752–756.
40. Wedzicha J.A., Donaldson G.C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care.* 2003; 48: 1204–1213.
41. Spencer S., Jones P.W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 2003; 58: 589–593.
42. Cote C.G., Dordelly L.J., Celli B.R. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest.* 2007; 131: 696–704.
43. Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not exsmokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 358–364.
44. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1184–1192.
45. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.

46. 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.
47. Donaldson G.C., Wilkinson T.M., Hurst J.R. et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 446–452.
48. Effing T.W., Kerstjens H.A., Monninkhof E.M. et al. Definitions of exacerbations: does it really matter in clinical trials on COPD? *Chest.* 2009; 136: 918–923.
49. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
50. 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.
51. Beeh K.M., Hederer B., Glaab T. et al. Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 119–125.
52. Aaron S.D., Fergusson D., Marks G.B. et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax.* 2008; 63: 122–128.
53. Leidy N.K., Wilcox T.K., Jones P.W. et al. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 323–329.
54. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
55. 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: 457–463.
56. 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: 657–663.
57. Godtfredsen N.S., Lam T.H., Hansel T.T. et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 844–853.
58. 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: 2011–2020.
59. 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.
60. Nichol K.L., Baken L., Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 397–403.
61. Granger R., Walters J., Poole P.J. et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD001390.
62. Alfageme I., Vazquez R., Reyes N. et al. Clinical efficacy of antipneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006; 61: 189–195.
63. Collet J.P., Shapiro P., Ernst P. et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1719–1724.
64. Soler M., Mutterlein R., Cozma G. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2007; 74: 26–32.
65. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med.* 2006; 6: 191–199.
66. McCarthy B., Casey D., Devane D. et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2: CD003793.
67. Greening N.J., Williams J.E., Hussain S.F. et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2014; 349: g4315.
68. 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.
69. Miravittles M., D'Urzo A., Singh D., Kobizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir. Res.* 2016; 17: 112.
70. Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluña J.J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48: 86–98.
71. Goh F., Shaw J.G., Savarimuthu Francis S.M. et al. Personalizing and targeting therapy for COPD: the role of molecular and clinical biomarkers. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2013; 7: 593–605.
72. Washko G.R., Fan V.S., Ramsey S.D. et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 164–169.
73. Donohue J.F., Fogarty C., Lotvall J. et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 155–162.
74. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010; 65: 473–479.
75. Siler T.M., Williams J., Yegen U. et al. The effect of once-daily indacaterol on health-related quality of life, rescue medication use, and exacerbation rates in patients with moderate-to-severe COPD: a pooled analysis of three months of treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4430.
76. Halpin D.M., Vogelmeier C., Pieper M.P. et al. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: A systematic review. *Respir. Med.* 2016; 114: 1–8.
77. Tashkin D.P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 97–105.
78. Dusser D., Bravo M.-L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 27: 547–555.
79. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.

80. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 1: 217–224.
81. D'Urzo A., Ferguson G.T., van Noord J.A. et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hirata%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22151296 *Respir. Res.* 2011; 12: 156.
82. Kerwin E., Hébert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1106–1114.
83. Buhl R., Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 729–741.
84. Ulrik C.S. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 673–678.
85. Jones P.W., Singh D., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 830–836.
86. Jones P. Aclidinium bromide twice daily for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Adv. Ther.* 2013; 30: 354–368.
87. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
88. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 524–533.
89. Wedzicha J.A., Donaldson G., Chuecos F. et al. Effect of aclidinium bromide on exacerbations in patients with moderate – to severe COPD: pooled analysis of phase III studies. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1888.
90. Oba Y., Sarva S.T., Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71: 15–25.
91. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 199–209.
92. Banerji D., Fedele M.J., Chen H., Kim H.J. Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: results from the ignite program. *Respirology.* 2013; 18 (Suppl. 4): 1–81.
93. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1015–1026.
94. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2222–2234.
95. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 969–979.
96. Singh D., Jones P.W., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 178.
97. D'Urzo A.D., Rennard S.I., Kerwin E.M. et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir. Res.* 2014; 15: 123.
98. Bateman E.D., Chapman K.R., Singh D. et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir. Res.* 2015; 16: 92.
99. Vogelmeier C., Paggiaro P.L., Dorca J. et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur. Respir. J.* 2016; 48: 1030–1039.
100. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 472–486.
101. Suissa S., Barnes P.J. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 13–16.
102. Postma D.S., Calverley P. Inhaled corticosteroids in COPD – a case in favour. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 10–12.
103. Bourbeau J., Christodouloupoulos P., Maltais F. et al. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2007; 62: 938–943.
104. Barnes N.C., Qiu Y.-S., Pavord I.D. et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 736–743.
105. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 552–563.
106. Ito K., Ito M., Elliott W.M. et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1967–1976.
107. Burge P.S., Calverley P.M., 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. *Brit. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
108. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
109. 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.
110. Halpin D.M.G. Evaluating the effectiveness of combination therapy to prevent COPD exacerbations: the value of NNT analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59: 1187–1194.
111. 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.
112. 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: 210–223.
113. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22: 92–100.
 114. Ernst P., Saad N., Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 525–537.
 115. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68: 1029–1036.
 116. 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.
 117. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. COPD.* 2015; 10: 2535–2548.
 118. Antoniu S.A. New therapeutic options in the management of COPD – focus on roflumilast. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 147–155.
 119. Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A. et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 154–161.
 120. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374: 685–694.
 121. Rennard S.I., Calverley P.M.A., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
 122. Bateman E.D., Rabe K.F., Calverley P.M.A. et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 553–560.
 123. Martinez F.J., Calverley P.M., Goehring U.-M. et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 857–866.
 124. Martinez F.J., Rabe K.F., Sethi S. et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194: 559–567.
 125. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 590–615.
 126. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 689–698.
 127. Uzun S., Djamin R.S., Kluytmans J.A.J. et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 361–368.
 128. Sethi A., Maloney J., Grove L. et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care.* 2006; 173: 991–998.
 129. Marin A., Garcia-Aymerich J., Saulea J. et al; PAC-COPD Study Group. Effect of Bronchial Colonisation on Airway and Systemic Inflammation in Stable COPD. *COPD.* 2012; 9: 121–130.
 130. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax.* 2002; 57: 759–764.
 131. Banerjee D., Khair O.A., Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 685–691.
 132. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir. Med.* 2013; 107: 10–22.
 133. Sethi S., Jones P.W., Theron M.S. et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2010; 11: 10.
 134. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535.
 135. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1333–1338.
 136. 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: 2013–2018.
 137. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54: 378–380.
 138. Macció A., Madeddu C., Panzone F. et al. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 693–703.
 139. Gerrits C.M., Herings R.M.C., Leufkens H.G.M., Lammers J.W.J. N-acetylcysteine reduce risk of re-hospitalization among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 795–798.
 140. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013; 144: 106–118.
 141. 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: 187–194.
 142. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24: 451–461.

Поступила 10.11.16
 УДК 616.24-036.12-084
 Received November 10, 2016
 UDC 616.24-036.12-084

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 4657415; email: serg_avdeev@list.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Science, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания

С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов

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

Резюме

Прогрессирующее экспираторное ограничение воздушного потока — кардинальный признак хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), следствием которого является гиперинфляция легких, приводящая к прогрессирующей одышке в ответ на физическую нагрузку, уменьшению повседневной физической активности, детренированности и существенному снижению качества жизни (КЖ). Этот феномен имеет клиническое значение уже на ранних стадиях ХОБЛ. Современная терапия с использованием комбинаций длительно действующих бронходилататоров, в частности с применением фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол, благодаря уменьшению бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции позволяет добиться значимых результатов в отношении клинического улучшения, прерывания порочного круга в развитии и прогрессировании диспноэ, ограничения активности, усугубления детренированности, снижения КЖ. Представляется логичным, что при раннем прерывании данного порочного круга существенно улучшится клинический исход. В связи с этим назначение эффективной терапии комбинацией длительно действующих бронходилататоров уже на ранних стадиях болезни является наиболее перспективным подходом.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилатация, легочная гиперинфляция, фиксированные комбинации бронходилататоров длительного действия, тиотропий, олодатерол.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-604-609

Maximal bronchodilation with starting therapy of chronic obstructive pulmonary disease: an influence on the course of the disease

S.N.Avdееv, Z.R.Aisanov

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

Summary

Progressive airflow limitation is a principal sign of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which leads to pulmonary hyperinflation, progressive exertional breathlessness, reducing physical activity in daily life, deconditioning and significant decrease in quality of life. This phenomenon is noted in early stage of COPD. The earliest disruption of this 'vicious circle' is thought to result in better clinical outcome. Current combined bronchodilator therapy, such as a fixed combination of tiotropium/olodaterol, can significantly improve clinical status, dyspnea, physical limitation, deconditioning and quality of life of the patients due to improvement in bronchial obstruction and pulmonary hyperinflation. Therefore, the most promising approach today and in the nearest future is to start the optimal combined dual bronchodilator therapy at earlier stage of the disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilation, pulmonary hyperinflation, fixed combination, tiotropium bromide, olodaterol.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить. Заболевание характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которое связано с поражением бронхов и альвеол, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов [1].

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов, повышения толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни (КЖ), уменьшения частоты и тяжести обострений и улучшения прогноза заболевания [1, 2]. Центральное место среди лекарственных средств, используемых для терапии ХОБЛ, занимают бронхорасширяющие препараты. Безусловно, при ХОБЛ в условиях не полностью обратимой

бронхиальной обструкции ответ на бронходилататоры не так выражен, как при бронхиальной астме, однако и здесь зачастую можно ожидать достаточный эффект. Например, в исследовании *Intermittent Positive Pressure Breathing Trial* ($n = 985$), средний прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в ответ на терапию β_2 -агонистами у больных ХОБЛ составил около 15 %, а у $1/3 - > 20$ % [3]. В исследовании UPLIFT прирост ОФВ₁ > 15 % после пробы с бронхолитическим препаратом наблюдался у 66 % пациентов с ХОБЛ [4].

В настоящее время большое внимание уделяется не только способности бронхолитической терапии улучшать показатели спирометрии, но и влиянию бронхолитических препаратов на выраженность гиперинфляции легких (повышенной воздушности легких), т. к. именно с гиперинфляцией наиболее

тесно связаны кардинальные симптомы ХОБЛ — одышка и снижение толерантности к физическим нагрузкам [5, 6]. В случае использования бронходилататоров у больных ХОБЛ гиперинфляция легких может снижаться даже при отсутствии прироста ОФВ₁, что, в свою очередь, приведет к уменьшению одышки, повышению физической работоспособности и КЖ [6, 7].

Наиболее эффективными препаратами для терапии ХОБЛ сегодня являются длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) — препараты с длительностью эффекта в течение 24 ч, которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОБЛ [1]. К ДДБД относятся 2 класса препаратов с различными механизмами действия — длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). ДДАХП ингибируют влияние ацетилхолина на мускариновые рецепторы, а ДДБА усиливают влияние циклического аденозинмонофосфата через стимуляцию β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -АР) [1].

Фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА

Относительно недавно несколькими фармацевтическими компаниями созданы фиксированные комбинации ДДАХП и ДДБА, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью одного ингалятора. По результатам нескольких исследований показано, что ДДБА и ДДАХП в режиме монотерапии имеют линейный профиль бронходилатационного эффекта, т. е. повышение доз ДДБА или ДДАХП в режиме монотерапии не приводит к увеличению эффективности терапии, но может стать причиной дополнительных нежелательных явлений вследствие их системной абсорбции [8]. По результатам клинических исследований при ХОБЛ определены дозы ДДБД (как ДДБА, так и ДДАХП), обладающие оптимальным терапевтическим индексом [9, 10]. Дополнительный бронхорасширяющий эффект может быть достигнут при использовании комбинации ДДБА и ДДАХП благодаря их различным и комплементарным механизмам действия [11].

Предпосылками для использования комбинаций ДДАХП / ДДБА при ХОБЛ являются следующие положения. Паттерны бронходилатационного ответа на один бронходилататор у разных пациентов значительно различаются — у некоторых больных демонстрируется лучший ответ на какой-либо класс бронходилататоров по сравнению с другим. Более того, величина ответа на один и тот же препарат у больного ХОБЛ может значительно различаться в разные дни [12]. При комбинированной терапии ДДБА и ДДАХП отмечен потенциал максимизации бронходилатационного эффекта и преодоления вариабельности ответа на терапию одним из препаратов. По результатам лабораторных исследований показано, что совместное назначение ДДБА и ДДАХП может приводить к развитию синергичных эффектов вследствие различных механизмов. Например, при использовании β_2 -агонистов активируются преси-

наптические β_2 -АР, что приводит к уменьшению высвобождения ацетилхолина [11]. Кроме того, в гладкомышечных клетках дыхательных путей МЗ-холино-рецепторы и β_2 -АР могут оказывать взаимное влияние друг на друга [13]. Можно предположить, что использование фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА может усилить вероятность синергичного действия препаратов вследствие их депозиции в одних и тех же регионах дыхательных путей.

Преимущество фиксированной комбинации ДДАХП / ДДБА перед монопрепаратами

Одним из новых комбинированных препаратов ДДАХП / ДДБА является тиотропий / олодатерол. По данным исследования VIVACITO, при терапии фиксированной комбинацией тиотропий / олодатерол существенно увеличивались максимальный и минимальный показатели ОФВ₁ — на 411 и 201 мл соответственно; эти изменения были статистически достоверны ($p < 0,0001$) как при сравнении с группой плацебо, так и по сравнению с монотерапией олодатеролом и тиотропием [14]. При терапии тиотропием / олодатеролом достоверно улучшалась функция легких, независимо от того, получали ли больные ХОБЛ до или в период наблюдения ингаляционные глюкокортикостероиды, а также ДДБА или ДДАХП до включения в исследование, или не получали [15, 16]. Важно отметить более выраженное улучшение функции легких на фоне терапии тиотропием / олодатеролом у пациентов с менее тяжелой ХОБЛ (GOLD II), что подтверждает обоснованность более раннего назначения бронхолитической терапии пациентам с ХОБЛ [16].

Согласно результатам исследования VIVACITO, при использовании комбинации тиотропий / олодатерол достоверно уменьшалась гиперинфляция легких. На пике действия тиотропия / олодатерола (через 2,5 ч после ингаляции очередной дозы) функциональная остаточная емкость уменьшалась в среднем на 495 мл по сравнению с группой плацебо, а остаточный объем — на 605 мл. Различия были достоверны ($p < 0,05$) при сравнении как с плацебо, так и с монотерапией тиотропием или олодатеролом [14].

В исследованиях TONADO-1 и -2 показано, что комбинация тиотропий / олодатерол в дозе 5 / 5 мкг в большей степени улучшает КЖ больных ХОБЛ, чем тиотропий или олодатерол по отдельности. Это подтвердилось статистически значимым изменением оценки по вопроснику госпиталя Св. Георгия для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire* — SGRQ): различие составило 1,69 балла по сравнению с олодатеролом и 1,23 балла — по сравнению с тиотропием [15]. По результатам исследований ОТЕМТО-1 и -2 также продемонстрировано существенное уменьшение одышки у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропием / олодатеролом: увеличение динамики по шкале динамического индекса одышки (TDI) на 2,05 в исследовании ОТЕМТО-1 и на 1,20 — в ОТЕМТО-2 по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), а также на 0,6 и 0,58 соответственно по

сравнению с тиотропием ($p < 0,05$). Важно подчеркнуть, что данные изменения по сравнению с плацебо являются клинически значимыми (порог минимальной клинической значимости для шкалы TDI — 1 балл) [17]. В исследованиях TONADO-1 и -2 также продемонстрирована положительная тенденция к уменьшению числа обострений ХОБЛ на фоне терапии тиотропием / олодатеролом по сравнению с терапией монокомпонентами [15].

В ряде исследований, проведенных *in vitro*, показано усиление противовоспалительного действия тиотропия и олодатерола при их совместном назначении. По данным *M.Profita et al.*, тиотропий уменьшает нейтрофильное воспаление при ХОБЛ, а добавление к нему олодатерола усиливает данный эффект [18].

Ведение пациентов с ранними стадиями ХОБЛ

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме ранней диагностики и лечения ХОБЛ [19]. В соответствии с существующей классификацией ХОБЛ, к ранним стадиям ХОБЛ относятся легкая и среднетяжелая стадии ХОБЛ (GOLD I и II), т. е. это больные, у которых соотношение ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких составляет $< 70\%$ (как и все больные ХОБЛ), но ОФВ₁ $> 50\%$ долж. [20]. Диагностика пациентов на ранних стадиях ХОБЛ является достаточно сложной клинической проблемой [21]. Это связано с тем, что сами больные недооценивают свое состояние и поздно обращаются за медицинской помощью [22].

Важно отметить, что физическая выносливость снижена у больных ХОБЛ, начиная уже с ранних стадий. В исследовании *V.M.Pinto-Plata et al.* анализировался эталонный показатель физической выносливости больных — VO_2 (пиковое потребление кислорода) при выполнении эргоспирометрической пробы у больных с различными стадиями ХОБЛ в сравнении со здоровыми лицами [23]. По этому показателю больные с I стадией по GOLD не отличались от здоровых лиц, но начиная со II стадии данный показатель значительно снижался по сравнению с группой контроля (примерно на 15 %). Уровень физической активности (общее число шагов за сутки, время выполнения повседневных нагрузок) больных ХОБЛ также начинал снижаться, начиная со II стадии GOLD [24].

Сегодня хорошо известно, что бронхиальная обструкция — мощный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ. Даже у больных с умеренной обструкцией (ОФВ₁ $\approx 75\%$ долж.) риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний повышен в 1,5–2 раза [25, 26]. Кроме того, именно на ранних стадиях ХОБЛ наблюдается наиболее быстрое снижение ОФВ₁ (более быстрое прогрессирование ХОБЛ). По данным метаанализа *C.Tantucci* и *D.Modina*, скорость снижения ОФВ₁ за 1 год составляла 47–79 мл у пациентов со II стадией, 56–59 мл — при III стадии и < 35 мл — при IV стадии ХОБЛ [27].

Относительно недавно опубликованы исследования, в которых убедительно продемонстрирована эффективность терапии бронходилататорами уже на ранних стадиях ХОБЛ. В исследовании *D.E.O'Donnell et al.* изучалось влияние короткодействующего бронходилататора ипратропия бромиды на показатели механики дыхания и физическую выносливость у больных с I стадией ХОБЛ (средний ОФВ₁ $\approx 90\%$) [28]. При терапии ипратропием стабильно улучшились показатели форсированных экспираторных потоков, емкости вдоха, бронхиального сопротивления и остаточного объема. Результатом терапии бронхолитическим препаратом явилось снижение динамического конечного экспираторного легочного объема на более высоких уровнях вентилизации, что привело к уменьшению интенсивности одышки при физических нагрузках. Таким образом, у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ с помощью бронходилататоров уменьшается динамическая легочная гиперинфляция, что обуславливает более глубокое дыхание при физической нагрузке и снижение интенсивности одышки.

В исследовании *G.Johansson et al.* ($n = 224$) продолжительностью 12 нед. [29] больные ХОБЛ были разделены на 2 группы — тиотропия и плацебо. Исходно ОФВ₁ в обеих группах составлял 73% долж. Преимущество тиотропия перед плацебо по приросту ОФВ₁ к концу 1-го часа после ингаляции составило около 100 мл. Через 3 мес. после начала исследования этот разрыв стал еще более выраженным — средняя разница между ОФВ₁ в группах составляла уже около 200 мл.

Более крупное исследование по оценке эффективности ДДБД при ХОБЛ, в т. ч. на ранних стадиях, выполнено *K.-M.Beeh et al.* ($n = 1\,600$) [30]. В исследование были включены больные ХОБЛ со средним ОФВ₁ $\approx 45\%$ долж., общая группа была разделена на 3 подгруппы — больные с легкой, умеренной и тяжелой степенью ХОБЛ соответственно. Оказалось, что при легкой ХОБЛ ответ на терапию тиотропием был самым высоким. В данном исследовании также проводилась оценка влияния тиотропия на число обострений в год в сравнении с плацебо. Больные ХОБЛ были разделены для этого сравнения на 2 группы в зависимости от показателя ОФВ₁ — < 50 или $\geq 50\%$ долж. В обеих группах выявлено значимое уменьшение числа обострений: в группе тяжелой ХОБЛ — на 32 %, в группе больных с ранними стадиями ХОБЛ — на 39 %.

Комбинированные препараты ДДАХП / ДДБА у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ

В исследованиях, проведенных в рамках программы TOViTO, также показано, что терапия фиксированной комбинацией ДДАХП / ДДБА тиотропий / олодатерол является высокоэффективной при ранних стадиях ХОБЛ. Так, *G.T.Ferguson et al.* в *post-hoc* анализе исследований TONADO-1 и -2 продемонстрировано, что терапия тиотропием / олодатеролом приводит к сходному улучшению функциональных

показателей у пациентов ХОБЛ со II и III–IV стадиями, причем улучшение легочной функции не зависит от того, получал ли пациент ранее терапию ДДБА или ДДАХП [16].

Подобный анализ выполнен и на основе исследований ОТЕМТО-1 и -2 [17]. Сходная положительная динамика КЖ, связанного со здоровьем, по шкале SGRQ отмечена у пациентов со II и III стадиями ХОБЛ. К концу исследования на фоне терапии тиотропием / олодатеролом среднее улучшение по шкале SGRQ у больных со II стадией ХОБЛ составило 4 балла, а общая доля «ответчиков» (уменьшение SGRQ на ≥ 4 балла) было сходным у пациентов со II и III стадиями ХОБЛ (52,8 и 51,7 %). Уменьшение выраженности одышки по шкале TDI на фоне терапии тиотропием / олодатеролом также было сравнимо у больных со II и III стадиями ХОБЛ (в среднем 1,67 и 1,85). Общая доля «ответчиков» по шкале TDI (прирост на ≥ 1 балл) на фоне терапии тиотропием / олодатеролом у больных со II и III стадиями ХОБЛ составила 52,4 и 56,5 %.

Целью субанализа исследования ОТЕМТО* явился ответ на вопрос: оказывает ли влияние выраженность исходной симптоматики на изменение легочной функции и КЖ под влиянием комбинированной бронходилатационной терапии по сравнению с монопрепаратами и плацебо? Исходная симптоматика оценивалась в соответствии с рекомендациями GOLD по шкале mMRC (< 2 баллов – легкие симптомы; ≥ 2 баллов – выраженные) [1]. Согласно полученным результатам продемонстрировано улучшение легочной функции и КЖ на ранних стадиях ХОБЛ у пациентов как с выраженными, так и с легкими симптомами в группе получавших тиотропий / олодатерол по сравнению с монотерапией и плацебо.

В *post-hoc* анализе исследований TONADO-1 + 2** использована новая методология оценки прогрессирования ХОБЛ – оценка времени до первого клинически значимого ухудшения (примененная ранее в исследовании UPLIFT). Данный анализ проводился с целью ответа на вопрос: эффективнее ли комбинация тиотропий / олодатерол, чем тиотропий в отношении отсрочки клинически значимых событий у больных ХОБЛ категории В в соответствии с классификацией GOLD (выраженная симптоматика, низкий риск обострений)? Клинически важное ухудшение определялось по 2 композитным конечным точкам:

- 1-я – любое из событий: снижение минимального ОФВ₁ на 100 мл от исходного уровня, ухудшение КЖ по шкале SGRQ на 4 единицы, тяжелое обострение (госпитализация), летальный исход;
- 2-я – любое из событий: снижение минимального ОФВ₁ на 100 мл от исходного уровня, ухудшение КЖ по шкале SGRQ на 4 единицы, среднетяжелое или тяжелое обострение.

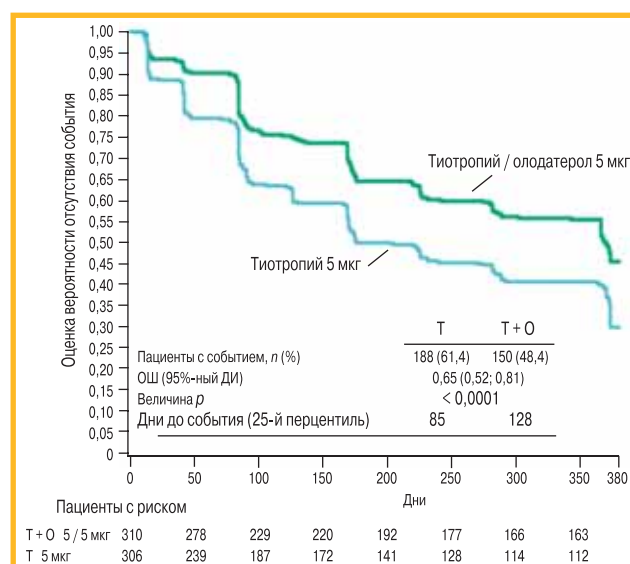


Рисунок. Риск клинически значимого ухудшения у больных ХОБЛ категории В при терапии тиотропием / олодатеролом и тиотропием (1-я композитная конечная точка – любое из событий – снижение минимального ОФВ₁ на 100 мл от исходного уровня, ухудшение КЖ по шкале SGRQ на 4 единицы, тяжелое обострение, летальный исход)

Примечание: Т – тиотропий; Т + О – тиотропий / олодатерол; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Figure. A risk of significant deterioration in patients with COPD (GOLD category B) treated with tiotropium/olodaterol vs tiotropium (the composite cut-point 1 that is any of the following events: decrease in trough FEV₁ > 100 mL compared to the baseline, worsening in quality of life > 4 according to SGRQ total score, severe exacerbation or death)

Время до 1-го появления какого-либо из этих событий регистрировалось как период до клинически значимого ухудшения.

Комбинация тиотропий / олодатерол достоверно увеличивала время до клинически значимого ухудшения ХОБЛ по сравнению с тиотропием у пациентов категории В, снижая риск неблагоприятных событий на 35 % (см. рисунок). Таким образом, комбинация тиотропий / олодатерол более эффективно, чем монотерапия тиотропием, снижает риск клинического прогрессирования ХОБЛ у этой категории пациентов. Эти результаты являются очень важными в отношении тактики начальной терапии ХОБЛ на ранних стадиях заболевания.

Заключение

Прогрессирующее экспираторное ограничение воздушного потока – кардинальный признак ХОБЛ, следствием которого является гиперинфляция легких, приводящая к прогрессирующей одышке в ответ на физическую нагрузку, уменьшению повседневной физической активности, детренированности и существенному снижению КЖ у больных ХОБЛ. Этот феномен имеет клиническое значение уже на ранних стадиях ХОБЛ. Острые эпизоды усиления гиперинфляции, превышающей уже имеющийся

* Martinez F.J., Abrahams R., Ferguson G.T. et al. Effects of symptom severity at baseline on lung-function and SGRQ responses in the OTEMTO® studies. Poster presented at the American Thoracic Society International Conference, San Francisco, California, USA, May 13–18, 2016.

** Buhl R., McGarvey L., Korn S. et al. Benefits of tiotropium + olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B. Poster presented at the American Thoracic Society International Conference, San Francisco, California, USA, May 13–18, 2016.

уровень, лежат в основе резкого утяжеления симптоматики при повышении физической активности и обострении заболевания.

При современной комбинированной бронходилатационной терапии (в частности, комбинацией ДДАХП / ДДБА тиотропий / олодатерол) благодаря уменьшению бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции отмечаются ранее невиданные результаты в отношении клинического улучшения, прерывания порочного круга в развитии и прогрессировании диспноэ, ограничения активности, усугубления детренированности, снижения КЖ у больных ХОБЛ. Представляется вполне логичным, что раннее прерывание данного порочного круга приведет к существенно лучшим клиническим исходам. В связи с этим наиболее перспективным подходом является назначение более эффективной терапии комбинацией длительно действующих бронходилататоров уже на ранних стадиях болезни.

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 is 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

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017. GOLD website (www.goldcopd.com).
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–54.
- Anthonisen N.R., Wright E.C., the IPPB Trial Group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 814–819.
- Hanania N.A., Sharafkhaneh A., Celli B. et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 6.
- Авдеев С.Н. Роль легочной гиперинфляции в патогенезе ХОБЛ. Эффективность поддерживающей терапии в уменьшении легочной гиперинфляции. *Пульмонология*. 2004; 6: 101–110.
- Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109: 785–802.
- O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1557–1565.
- Casasosa P., Bouyssou T., Germeyer S. et al. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 330: 660–668.
- Rennard S., Bantje T., Centanni S. et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir. Med.* 2008; 102: 1033–1044.
- Singh D., Magnussen H., Kirsten A. et al. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25: 248–253.
- Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 450–504.
- Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58: 659–664.
- Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1201–1208.
- Beeh K.-M., Westerman J., Kirsten A.-M. et al. The 24-h lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53–59.
- Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 969–979.
- Ferguson G.T., Flezar M., Korn S. et al. Efficacy of tiotropium+olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther.* 2015; 32: 523–536.
- Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109: 1312–1319.
- Profita M., Bonanno A., Montalbano A.M. et al. Beta2-long-acting and anticholinergic drugs control TGF β_1 -mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1822: 1079–1089.
- Price D., Freeman D., Cleland J. et al. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20: 15–22.
- Lee J.Y., Rhee C.K., Jung K.S., Yoo K.H. Strategies for management of the early chronic obstructive lung disease. *Tuberc. Respir. Dis.* 2016; 79: 121–126.
- Авдеев С.Н. Выбор оптимальной терапии при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. *Справочник поликлинического врача*. 2009; 11: 27–31.
- Rennard S., Decramer M., Calverley P.M. et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 799–805.
- Pinto-Plata V.M., Celli-Cruz R.A., Vassaux C. et al. Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society / European Respiratory Society – Global initiative for chronic obstructive lung disease stage categories and gender. *Chest*. 2007; 132: 1204–1211.
- Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 262–272.
- Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
- Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000; 118: 656–664.
- Tantucci C., Modena D. Lung function decline in COPD. *Int. J. COPD*. 2012; 7: 95–99.
- O'Donnell D.E., Laveneziana P., Ora J. et al. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*. 2009; 64: 216–223.
- Johansson G., Lindberg A., Romberg K. et al. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17: 169–175.
- Beeh K.M., Beier J., Buhl R. et al. Efficacy of tiotropium bromide (Spiriva) in patients with chronic-obstructive pulmonary disease (COPD) of different severities [Article in German]. *Pneumologie*. 2006; 60: 341–346.

Поступила 29.11.16
УДК 616.24-036.12-085.23

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2017. GOLD web-site (www.goldcopd.com).
2. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdeev S.N., et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–54 (in Russian).
3. Anthonisen N.R., Wright E.C., the IPPB Trial Group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 814–819.
4. Hanania N.A., Sharafkhaneh A., Celli B. et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 6.
5. Avdeev S.N. A role of pulmonary hyperinflation for pathogenesis of COPD. An efficacy of basic therapy for reduction of pulmonary hyperinflation. *Pul'monologiya*. 2004; 6: 101–110 (in Russian).
6. Rossi A., Aysanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109: 785–802.
7. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1557–1565.
8. Casarosa P., Bouyssou T., Germeyer S. et al. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 330: 660–668.
9. Rennard S., Bantje T., Centanni S. et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir. Med.* 2008; 102: 1033–1044.
10. Singh D., Magnussen H., Kirsten A. et al. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25: 248–253.
11. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 450–504.
12. Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58: 659–664.
13. Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1201–1208.
14. Beeh K.-M., Westerman J., Kirsten A.-M. et al. The 24-h lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53–59.
15. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 969–979.
16. Ferguson G.T., Flezar M., Korn S. et al. Efficacy of tiotropium+olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther.* 2015; 32: 523–536.
17. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109: 1312–1319.
18. Profita M., Bonanno A., Montalbano A.M. et al. Beta2-long-acting and anticholinergic drugs control TGF β_1 -mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1822: 1079–1089.
19. Price D., Freeman D., Cleland J. et al. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20: 15–22.
20. Lee J.Y., Rhee C.K., Jung K.S., Yoo K.H. Strategies for management of the early chronic obstructive lung disease. *Tuberc. Respir. Dis.* 2016; 79: 121–126.
21. Avdeev S.N. A choice of optimal therapy for early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2009; 11: 27–31 (in Russian).
22. Rennard S., Decramer M., Calverley P.M. et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 799–805.
23. Pinto-Plata V.M., Celli-Cruz R.A., Vassaux C. et al. Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society / European Respiratory Society – Global initiative for chronic obstructive lung disease stage categories and gender. *Chest*. 2007; 132: 1204–1211.
24. Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 262–272.
25. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
26. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000; 118: 656–664.
27. Tantucci C., Modina D. Lung function decline in COPD. *Int. J. COPD*. 2012; 7: 95–99.
28. O'Donnell D.E., Laveneziana P., Ora J. et al. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*. 2009; 64: 216–223.
29. Johansson G., Lindberg A., Romberg K. et al. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17: 169–175.
30. Beeh K.M., Beier J., Buhl R. et al. Efficacy of tiotropium bromide (Spiriva) in patients with chronic-obstructive pulmonary disease (COPD) of different severities [Article in German]. *Pneumologie*. 2006; 60: 341–346.

Received November 29, 2016
UDC 616.24-036.12-085.23

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: serg_avdeev@list.ru
Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Science, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: serg_avdeev@list.ru
Aisanov 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

Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума при хронической обструктивной болезни легких

Н.Т.Ватутин^{1,2}, А.С.Смирнова^{1,2}, Д.В.Борт¹, Г.Г.Тарадин¹

1 – Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького: 83005, Украина, Донецк, пр. Ильича, 14;

2 – ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака НАМН Украины»: 83000, Украина, Донецк, Ленинский проспект, 47

Резюме

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких рассматривается как системное заболевание с множественными вне-легочными проявлениями, которые в ряде случаев и определяют прогноз. При этом сердечно-сосудистые осложнения относятся к основным системным проявлениям заболевания. Появление кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формирует определенные особенности клинической картины ввиду общности некоторых звеньев патогенеза, которые включают развитие системного воспалительного ответа, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. В обзоре представлены основные патогенетические механизмы, характерные для данной коморбидной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, патогенез.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-610-617

Pathogenic particularities of cardiovascular continuum in chronic obstructive pulmonary disease

N.T.Vatutin^{1,2}, A.S.Smironova^{1,2}, D.V.Bort¹, G.G.Taradin¹

1 – M.Gor'kiy Donetsk National 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

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently considered as a systemic disease with multiple extrapulmonary manifestations which can negatively affect the prognosis. Cardiovascular abnormalities are main systemic manifestations of COPD. Cardiovascular diseases and COPD have common pathogenic features that include the systemic inflammatory response, oxidative stress and endothelial dysfunction. Main pathogenic mechanisms of this comorbidity were discussed in this review.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, pathogenesis.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является часто встречающейся патологией, которой способствуют такие факторы, как прогрессирующее загрязнение окружающей среды, популяризация табакокурения и широкое распространение вирусных инфекций. По данным ряда исследований [1, 2], распространенность ХОБЛ в мире у лиц старше 40 лет варьируется от 7 до 18,2 %. Ежегодно ХОБЛ является причиной смерти около 3 млн человек, а по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. ХОБЛ будет занимать 4-е место среди других причин летальности ввиду распространяющейся эпидемии курения и снижения смертности от других причин [3].

На протяжении последних десятилетий определение, диагностические критерии и подходы к терапии ХОБЛ неоднократно пересматривались. На сегодняшний день ХОБЛ определяется как подающееся профилактике и лечению заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока (обычно прогрессирующим) и ассоциируется с повышенным хроническим воспалительным ответом в дыхатель-

ных путях и легких на воздействие вредных частиц или газов [3]. Диагноз ХОБЛ должен предполагаться при наличии у больного хронического и прогрессирующего кашля, одышки и продукции мокроты, выраженность которых может меняться изо дня в день [4]. При этом снижение соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких < 0,7 считается ранним и достоверным признаком ограничения воздушного потока даже при сохранении ОФВ₁ > 80 % долж.

Эпидемиология ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как системное заболевание с множественными внелегочными проявлениями, которые в ряде случаев и определяют прогноз. При этом сердечно-сосудистые осложнения относятся к основным системным проявлениям ХОБЛ [5]. Так, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) встречаются у пациентов с ХОБЛ чаще, чем в общей популяции, и у лиц старших воз-

растных групп достигают 62 %, а 15-летняя выживаемость таких пациентов составляет ≤ 25 % [6]. При этом у больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10 % снижения ОФВ₁ риск сердечно-сосудистой смерти возрастает на 28 %, других событий — на 20 % [7]. В соответствии с данными крупных эпидемиологических исследований, ведущей причиной летальности у больных ХОБЛ легкого / среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а ССЗ [8]. Определенный вклад в неблагоприятный прогноз таких пациентов вносит длительная терапия β_2 -агонистами, способная повысить риск нарушений ритма сердца и частоту инфаркта миокарда. При анализе частоты внезапной сердечной смерти у пациентов с ХОБЛ и изучении взаимосвязи этого показателя с общим сердечно-сосудистым риском и приемом бронходилататоров показано, что ХОБЛ ассоциируется с повышением риска внезапной сердечной смерти, который значительно возрастал при использовании β_2 -агонистов короткого действия [8].

Патогенетические механизмы ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии

При появлении 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 лечебной тактике [9]. Согласно современным представлениям, развитие и прогрессирование кардиореспираторной коморбидной патологии объединено рядом факторов, к которым относятся курение, избыточная масса тела, низкая физическая активность, вторичный эритроцитоз, обструктивное апноэ во сне, нарушение гемодинамики в малом круге кровообращения. В патогенезе ССЗ и ХОБЛ можно выделить некоторые общие механизмы — развитие системного воспалительного ответа, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции (ЭД), которые являются ключевым звеном сердечно-сосудистого континуума [10, 11]. При этом формирование вторичной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с увеличением нагрузки на правые отделы сердца и левое предсердие приводит к ухудшению коронарного резерва, что усиливает ишемию миокарда обоих желудочков и ведет к прогрессированию как коронарной, так и легочной недостаточности.

В то же время отмечается и обратная зависимость, а именно — влияние ССЗ на развитие обострений ХОБЛ. В свою очередь, частота обострений не только влияет на качество жизни, но и в значительной степени определяет прогноз для таких пациентов. По результатам исследования причиной обострения ХОБЛ, требующей госпитализации, более чем в 40 % случаев явилась дестабилизация ССЗ [12]. Более драматично развивается ситуация при появлении нарушений ритма сердца. Так, госпитальная

летальность у пациентов с сочетанием тяжелого течения ХОБЛ и аритмии превышает 30 %, а у таких же пациентов, но без аритмии — 8 %.

Все сказанное позволяет создать картину порочного круга взаимной коморбидности ХОБЛ и ССЗ. Обострение ХОБЛ, вызывая системный воспалительный ответ и оксидативный стресс, ведет к ухудшению коронарного кровотока вследствие дестабилизации атеросклеротических бляшек, развития синдрома гиперкоагуляции и нарушения эндотелиальной функции сосудов. С другой стороны, снижение сердечного выброса на фоне усугубляющейся ишемии приводит к застою в малом круге кровообращения, что нарушает нормальные механизмы мукоцилиарного клиренса (МЦК). Нарушение МЦК, в свою очередь, способно приводить к обострению ХОБЛ как вследствие усиления обструкции, так и в результате активации микрофлоры [12].

Роль системного воспаления в развитии ЭД

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально-активную ткань, которая регулирует сосудистый тонус путем высвобождения вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов и моделирует сократительную активность гладкомышечных клеток. Именно эндотелиальные клетки первыми испытывают воздействие свободных кислородных радикалов, окисленных липопротеинов низкой плотности, высоких концентраций холестерина и гидростатического давления внутри выстилаемых ими сосудов. При различных сосудистых заболеваниях и метаболических нарушениях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы снижается, тогда как образование вазоконстрикторных факторов сохраняется или увеличивается, что приводит к ЭД [13]. Имеются данные, что локальный воспалительный ответ в легких сопровождается активацией системного воспаления, усилением оксидативного стресса и также приводит к нарушению эндотелиальной функции сосудов [14]. Указанные процессы обусловлены действием различных острофазовых показателей (С-реактивный белок — СРБ) и провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины — IL, фактор некроза опухоли- α — TNF- α), уровень и активность которых существенно возрастают при многих хронических заболеваниях внутренних органов, в т. ч. при ХОБЛ [15]. Данные литературы свидетельствуют, что развитие ЭД в настоящее время является одним из основных факторов патогенеза ЛАГ при ХОБЛ.

К маркерам ЭД в настоящее время относят оксид азота (NO), sPECAM-1 (растворимая форма тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии), растворимые селектины, тромбомодулин и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и т. п. [16–18].

В последнее время в патогенезе болезней легких активно исследуется роль NO. Показано, что ЭД при ХОБЛ проявляется уменьшением вазодилатации, что может быть обусловлено как снижением осво-

бождения эндотелиального расслабляющего фактора, так и уменьшением восприимчивости сосудистых гладких мышц к этой субстанции [19]. При длительной гипоксии функции релаксации эндотелия снижаются, что служит причиной сужения сосудов легких и возникновения ЛАГ. NO при ХОБЛ определяет особенно высокую оксидативную активность в нижних отделах дыхательных путей, т. к. индуцибельная NO-синтаза экспрессируется в основном при их воспалении. Е.Г.Зарубиной и соавт. [20] проведено исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса с помощью ультразвука у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения и ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлено, что прирост NO у больных с сочетанной патологией был меньшим в сравнении с группой только с ХОБЛ и группой с ИБС.

В некоторых работах представлены данные о повышении уровня селектина у больных ХОБЛ и ЛАГ, свидетельствующем о развитии ЭД [21, 22]. Как показали данные исследования [23], VEGF, являясь основным индуктором ангиогенеза, под воздействием IL в условиях гипоксии также способствует развитию эмфиземы и ЛАГ.

Важная роль в патогенезе ЭД отводится также эндотелину-1 — полипептиду, который синтезируется в бронхиальном эпителии, эндотелии и макрофагах. Нарастание его концентрации регистрируется у больных ХОБЛ и ЛАГ, провоцируя развитие вазоконстрикции и прогрессирование ЭД [24]. Так, при обследовании больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и гипертонической болезнью (ГБ) выявлена ЭД, проявляющаяся гиперпродукцией эндотелина-1 и натрийуретического пептида С (НУПС) [25]. При этом указано, что НУПС является более чувствительным косвенным маркером ЭД. Это свидетельствует об усугублении дефицита NO при сочетании ХОБЛ с ГБ по сравнению с монопатологией (ГБ, ХОБЛ). Аналогичные результаты получены в работе С.А.Прибылова [26], где у больных ХОБЛ и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза выявлено более высокое содержание эндотелина-1 в плазме крови в сочетании с ЭД и повышением давления в легочной артерии, сопровождающееся диастолической дисфункцией миокарда. С целью фармакологической коррекции ЭД и ЛАГ при прогрессировании ХСН использована длительная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом в дозе 10 мг в сутки. На фоне лечения у больных отмечалась положительная динамика систоло-диастолической функции желудочков сердца при отсутствии негативного влияния на легочную функцию. Также имеются сведения, что эндотелин-1, помимо прочего, повышает адгезию тромбоцитов, что может способствовать развитию микротромбозов.

Считается [27], что в поддержании целостности эндотелия большую роль играют циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (CEPCs). Есть данные, что при снижении уровня CEPCs нарушается системная функция сосудистой стенки, что

в свою очередь повышает сердечно-сосудистый риск. Так, в работе S.Pizarro et al. [28] у пациентов с ХОБЛ обнаружено снижение количества CEPCs, которые выполняют репаративную функцию в ответ на повреждение сосудистой стенки и / или тканевую ишемию, что в свою очередь приводило к прогрессированию атеросклероза и развитию ССЗ. В исследовании [29] у больных ХОБЛ в сочетании с ЛАГ отмечено снижение CEPCs. При этом количество и функциональные способности CEPCs имели отрицательную корреляционную связь с уровнем давления в легочной артерии. Предполагают, что в дисфункции CEPCs играет роль нарушение эпигенетической регуляции, что может способствовать развитию сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ (под эпигенетической регуляцией понимают механизмы изменения экспрессии генов, не затрагивающие последовательность нуклеотидов в ДНК) [30].

Также имеются сведения об участии Rho-киназы в повреждении эндотелия сосудов. На сегодняшний день известны 2 ее изоформы: Rho-киназа-1 и Rho-киназа-2. Последняя экспрессируется в клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клетках. Активация Rho-киназы-2 активной GTP-связанной RhoA приводит к сенсibilизации кальция в гладкомышечных клетках через опосредованное фосфорилированием ингибирование активности фосфатазы легкой цепи миозина и посредством этого способствует повышению активности регуляторной легкой цепи миозина.

Известно, что Rho-киназа вовлечена в множество патофизиологических процессов, среди которых можно выделить следующие: сужение кровеносных сосудов, включая развитие миогенного тонуса и чрезмерную сократительную способность гладких мышц, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, ХОБЛ, ЛАГ, ЭД, ССЗ и т. д. [31–33]. Эти данные подтверждаются рядом исследований. Так, в работе Y.Bei et al. [34] показано, что активация RhoA/Rho-киназы играет немаловажную роль в развитии ЭД у больных ХОБЛ. Обнаружено значительное снижение эндотелий-зависимой релаксации и уровня NO, в то время как активность RhoA/Rho-киназы была увеличена в легочных артериях пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Таким образом, исследователи связали развитие ЭД у больных ХОБЛ с подавлением активности эндотелиальной NO-синтазы и активацией RhoA/Rho-киназы.

Системное воспаление и атеросклероз

В последние годы получены новые сведения о патофизиологических связях между атеросклерозом и ХОБЛ, в основе которых лежат такие явления, как системное воспаление, оксидативный стресс и ЭД [35, 36].

В инициации и прогрессировании атеросклероза особую роль играет системный воспалительный процесс — неотъемлемый спутник ХОБЛ — посредством воздействия на сосудистую стенку острофазовых

факторов (СРБ) и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL) [37]. СРБ может ускорять воспалительный каскад, активируя систему комплемента, тем самым стимулируя захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, а также усиливая адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием. Взаимодействуя с другими провоспалительными медиаторами, СРБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки и образовании «пенистых» клеток. Вместе эти изменения ведут к развитию острого воспаления, протекающего в зоне атеромы, ее дестабилизации, вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей венечных артерий [38].

Первые убедительные данные, обосновывающие прогностическую роль СРБ при атеросклерозе, были получены в ходе исследования MRFIT [39], по результатам которого продемонстрировано, что риск инфаркта миокарда и смерти от ИБС повышался в 3 раза в группе пациентов с наиболее высокой концентрацией СРБ. Аналогичные данные были получены в ходе крупного исследования MONICA [40], в котором спустя 8 лет от начала наблюдения частота ИБС оказалась на 50 % выше в группе пациентов с исходно увеличенным содержанием СРБ в плазме крови.

Интересно, что уровень маркеров воспаления повышен как при стабильном течении ХОБЛ, что подтверждено обнаружением прямой корреляционной связи между ее тяжестью и концентрациями провоспалительных цитокинов, так и при обострении заболевания, когда уровни маркеров воспаления увеличиваются в несколько раз [41]. Таким образом, каждое обострение ХОБЛ ассоциировано с повышенным риском развития новых сердечно-сосудистых событий вследствие развития атеросклероза и дестабилизации атеросклеротических бляшек [42].

Этот вывод был подтвержден результатами ряда исследований. Так, по итогам работы *А.А.Карновой и соавт.* [37] продемонстрировано, что в число предикторов более тяжелого атеросклеротического поражения коронарных артерий, помимо таких общеизвестных факторов риска, как возраст или сахарный диабет, также входит ХОБЛ. В работе [43] ультразвуковые признаки каротидного атеросклероза при I стадии изолированной ХОБЛ выявлялись у 33 % пациентов, при III–IV — у 72,2 %. В работе *В.М.Провоторова и соавт.* [44] подчеркнуто, что системное воспаление, формирующееся при длительно протекающей ХОБЛ, является патогенетическим механизмом развития ИБС. При этом высокая концентрация маркеров системного воспаления ассоциирована с усугублением атеросклероза, развитием его осложнений и прогрессированием ИБС.

Системное воспаление и реологические свойства крови

Системное воспаление, характерное для больных ХОБЛ, вызывает также развитие эффекта *pro-coagu-*

lant. Высокий процент тромботических осложнений при ХОБЛ может быть объяснен значительным повышением сывороточного фибриногена как при стабильном течении заболевания, так и при его обострении [41]. В связи с этим повышение концентрации фибриногена в плазме крови рассматривается как независимый предиктор декомпенсации ССЗ и один из ключевых факторов, учитываемых при стратификации тяжести прогноза больных ХОБЛ.

Наиболее уязвимой группой в отношении тромботических осложнений ХОБЛ являются пожилые больные, у которых высокое содержание фибриногена в крови создает благоприятные условия для развития гиперкоагуляции. Этот факт подтверждается укорочением тромбинового времени и более высоким содержанием фибриназы в крови у больных ХОБЛ пожилого возраста, у которых период обострения ХОБЛ протекает с особенно высокой коагулянтной и низкой фибринолитической активностью. Так, *О.С.Полуниной и соавт.* [45] при оценке основных показателей системы гемостаза у пациентов с ХОБЛ ($n = 50$) в разных возрастных группах обнаружено статистически достоверное ($p < 0,01$) нарастание уровня фибриногена в периферической крови у пожилых больных ХОБЛ, в то время как у молодых чаще развивались разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза, свидетельствующие о возникновении у одной части пациентов состояния гипер-, а у другой — гипокоагуляции. При этом у пожилых пациентов с ХОБЛ регистрировалось достоверно ($p < 0,05$) более высокое содержание фибриназы в крови ($99,2 \pm 0,1$ и $85,5 \pm 0,3$ соответственно) и укорочение тромбинового времени (до $9,00 \pm 0,01$ с). Аутокоагуляционный тест у лиц пожилого возраста с ХОБЛ по сравнению с больными молодого возраста также укорачивался, свидетельствуя о состоянии гиперкоагуляции.

Кроме того, в исследованиях гемостаза у больных ХОБЛ выявлены нарушения тромбоцитарного звена, наиболее выраженные у лиц с явлениями гипоксии [46]. Так, в работе *V.R.Biljak et al.* [47] у этой группы пациентов отмечался статистически более высокий уровень тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. Аналогичные данные были получены в ходе исследования [48], в котором сделаны выводы о том, что при ХОБЛ наблюдаются не только реологические, но и агрегационные нарушения с увеличением количества активирующихся тромбоцитов.

Другой составляющей синдрома гиперкоагуляции при ХОБЛ, обеспечивающей протромботическое и провоспалительное состояние всех систем организма, является ожирение, встречающееся у $1/3$ таких больных [49, 50]. Известно [51], что жировая ткань является эндокринным органом, депонирующим множество провоспалительных цитокинов, гормонов и нейромедиаторов. Более того, адипоциты вырабатывают большое количество адипоцитокинов, которые усугубляют системное воспаление и гипоксию, что также способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [52, 53].

Таким образом, у больных ХОБЛ отмечается нарушение системы свертывания крови по типу гиперкоагуляции, что может приводить к развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

К настоящему времени опубликовано большое число исследований, демонстрирующих существование прямой связи между ХОБЛ и кардиоваскулярной патологией, центральное место в которой занимает системный воспалительный ответ. В патогенезе ССЗ и ХОБЛ выделяются и другие общие механизмы, к которым, прежде всего, относятся оксидативный стресс и ЭД. Все сказанное позволяет создать картину порочного круга взаимной коморбидности ХОБЛ и ССЗ. Наличие и обострение ХОБЛ, вызывая системный воспалительный ответ, ведет к ухудшению коронарного кровотока вследствие дестабилизации атеросклеротических бляшек, развития синдрома гиперкоагуляции и ЭД. С другой стороны, снижение сердечного выброса на фоне усугубляющейся ишемии приводит к застою в малом круге кровообращения, что нарушает нормальные механизмы МЦК. Появление кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формирует особенности клинической картины и диагностики, что вызывает определенные трудности в ведении таких пациентов.

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

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

Литература

- Murray C.J., Lopez A.D. Measuring the global burden of disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 448–457.
- Agusti A., Calverley P.M., Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
- 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 3. www.goldcopd.com).
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014; 3: 15–54.
- Pan J., Xu L. Cai S.X. et al. The association of pulmonary function with carotid atherosclerosis in older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD Subcohort. *Atherosclerosis.* 2015; 243 (2): 469–476.
- 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.
- Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И. и др. Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. *Практична ангіологія.* 2015; 3 (70): 57–62.
- Кубажи Халил. 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.
- Rodriguez-Miguelez P., Seigler N., Bass L. et al. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1977–1986.
- Campo G., Pavasini R., Malagú M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29 (2): 147–157.
- Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *Русский медицинский журнал.* 2014; 5: 389–393.
- Ярмыш Н.В., Грозная Л.Н. Эндотелиальная дисфункция и ее регуляторные факторы. *Вісник проблем біології і медицини.* 2014; 2 (111): 37–43.
- Fabbri L.M., Rabe K.F., Ukena C. et al. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet.* 2007; 370: 797–799.
- Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериге Я.И. и др. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2014; 1 (85): 12–19.
- Pepene C.E. Soluble platelet/endothelial cell adhesion molecule (sPECAM)-1 is increased in polycystic ovary syndrome and related to endothelial dysfunction. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (5): 370–374.
- Hou H.F., Yuan N., Guo Q. et al. Citreoviridin enhances atherogenesis in hypercholesterolemic ApoE-deficient mice via upregulating inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125956.
- Bakakos P., Patentakis G., Papi A. Vascular biomarkers in asthma and COPD. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16 (14): 1599–1609.
- Поплавская Э.Э., Лис М.А. Состояние функции эндотелия и активность фагоцитоза при хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2010; 1 (29): 29–31.
- Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний. *Клиническая медицина.* 2006; 5: 31–34.
- Takahashi T., Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 303–314.
- Tanaseanu C., Tudor S., Tamsulea I. et al. Vascular endothelial growth factor, lipoprotein-associated phospholipase A2, sP-selectin and antiphospholipid antibodies, biological markers with prognostic value in pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease and systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Med. Res.* 2007; 12 (4): 145–151.
- Boeck L., Mandal J., Costa L. et al. Longitudinal measurement of serum vascular endothelial growth factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2015; 90 (2): 97–104.

24. Feng E.Z., Yang S.Y., Huang N.X. et al. Plasma endothelin-1 and nitric oxide correlate with ligustrazine alleviation of pulmonary artery hypertension in patients of chronic cor pulmonale from high altitude plateau during acute exacerbation. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2014; 30 (6): 532–537.
25. Akhmineeva A.Kh. Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertensive disease or coronary heart disease. *Ter. Arkh.* 2014; 86 (3): 20–23 (in Russian).
26. Прибылов С.А. Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизиноприлом у больных с сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиология*. 2006; 46 (9): 36–40.
27. Janssen W.J., Yunt Z.X., Muldrow A. et al. Circulating hematopoietic progenitor cells are decreased in COPD. *COPD*. 2014; 11 (3): 277–289.
28. Pizarro S., García-Lucio J., Peinado V.I. et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e106163.
29. Liu P., Zhang H., Liu J. et al. Changes of number and function of late endothelial progenitor cells in peripheral blood of COPD patients combined with pulmonary hypertension. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014 Sep. 16. [Epub ahead of print].
30. Paschalaki K.E., Starke R.D., Hu Y. et al. Dysfunction of endothelial progenitor cells from smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients due to increased DNA damage and senescence. *Stem. Cells*. 2013; 31 (12): 2813–2826.
31. Yoshii A., Iizuka K., Dobashi K. et al. Relaxation of contracted rabbit tracheal and human bronchial smooth muscle by Y-27632 through inhibition of Ca²⁺ sensitization. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 20 (6): 1190–1200.
32. Fukumoto Y., Matoba T., Ito A. et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2005; 91 (3): 391–392.
33. Steiöff K., Rütten H., Busch A.E. et al. Long term Rho-kinase inhibition ameliorates endothelial dysfunction in LDL-Receptor deficient mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 512 (2–3): 247–249.
34. Bei Y., Duong-Quy S., Hua-Huy T. et al. Activation of RhoA/Rho-kinase pathway accounts for pulmonary endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol. Rep.* 2013; 1 (5): e00105.
35. Song D., Fang G., Greenberg H. Liu S.F. Chronic intermittent hypoxia exposure-induced atherosclerosis: a brief review. *Immunol. Res.* 2015; 63 (1–3): 121–130.
36. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenova G.G., Shishkina E.S. Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klin. Med. (Mosk.)*. 2015; 93 (2): 5–9.
37. Карпова А.А., Рейдер Т.Н. Особенности поражения коронарного русла у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Фундаментальные исследования*. 2014; 4: 286–290.
38. Lin G.M., Liu K., Colangelo L.A. et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and association of high-sensitivity C-reactive protein concentrations with incident coronary heart disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 2016; 183 (1): 46–52.
39. Stamler J., Neaton J.D., Cohen J.D. et al. Multiple risk factor intervention trial revisited: a new perspective based on nonfatal and fatal composite endpoints, coronary and cardiovascular, during the trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2012; 1 (5): e003640.
40. Nilsson M., Trehn G., Asplund K. Use of complementary and alternative medicine remedies in Sweden. A population-based longitudinal study within the northern Sweden MONICA Project. Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease. *J. Intern. Med.* 2001; 250 (3): 225–233.
41. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yıldız A.İ. et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD. *Clin. Respir. J.* 2015. DOI: 10.1111/crj.12412. [Epub ahead of print].
42. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжикова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинко-фармакологические ниши рофлумапта. *Лечащий врач*. 2013; 11: 85–88.
43. Акрамова Э.Г., Стручков П.В. Распространенность каротидного атеросклероза у больных ХОБЛ. *Пульмонология*. 2013; 3: 45–48.
44. Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (2): 5–9.
45. Полунина О.С., Михайлова И.А., Кудряшева И.А. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых. *Фундаментальные исследования*. 2005; 2: 32–33.
46. Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А. и др. Роль гипоксемии в формировании миокардиальных повреждений и нарушений гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011; 41: 8–12.
47. Biljak V.R., Pancirov D., Cepelak I. et al. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets*. 2011; 22 (6): 466–470.
48. Костин В.И., Простакишина Ю.М., Шангина О.А., Солодилова Т.П. Агрегатное состояние крови у пожилых пациентов с ХОБЛ, страдающих депрессивными расстройствами. *Клиническая геронтология*. 2012; 11: 21–24.
49. Martin-Rodriguez E., Guillen-Grima F., Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2015; 9 (5): 435–447.
50. Liu Y., Pleasants R.A., Croft J.B., Lugogo N. et al. Body mass index, respiratory conditions, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 851–859.
51. Laurikka A., Vuolteenaho K., Toikkanen V., Rinne T. Adipocytokine resistin correlates with oxidative stress and myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 46 (4): 729–736.
52. Lis I., Pilarski Ł., Bogdański P. Omentin – a newly-discovered adipocytokine in insulin resistance pathogenesis. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2015; 39 (229): 56–60.
53. Nikseresht M., Sadeghifard N., Agha-Alinejad H., Ebrahim K. Inflammatory markers and adipocytokine responses to exercise training and detraining in men who are obese. *J. Strength. Cond. Res.* 2014; 28 (12): 3399–3410.

Поступила 16.12.15

УДК616.24-036.12-06:616.12

References

- Murray C.J., Lopez A.D. Measuring the global burden of disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 448–457.
- Agusti A., Calverley P.M., Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
- 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 3. www.goldcopd.com).
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2014; 3: 15–54 (in Russian).
- Pan J., Xu L. Cai S.X. et al. The association of pulmonary function with carotid atherosclerosis in older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD Subcohort. *Atherosclerosis.* 2015; 243 (2): 469–476.
- Kryukov N.N., Shanina I.Yu., Protasov A.D. Results of functional tests in patients with comorbidity of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011; 2: 83–88 (in Russian).
- 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.
- Belovol A.N., Knyaz'kova I.I., Tsygankov A.I. et al. Improvement in therapy of patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Praktichna angiologya.* 2015; 3 (70): 57–62 (in Russian).
- Kubazhi Khalil. Disease course and prognosis in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease and hypertension: Diss. Ryazan'; 2013 (in Russian).
- Rodriguez-Miguel P., Seigler N., Bass L. et al. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1977–1986.
- Campo G., Pavasini R., Malagú M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29 (2): 147–157.
- Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. A paradigm of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 5: 389–393 (in Russian).
- Yarmysh N.V., Groznaya L.N. Endothelial dysfunction and regulatory factors. *Visnik problem biologii i meditsini.* 2014; 2 (111): 37–43 (in Russian).
- Fabbri L.M., Rabe K.F., Ukena C. et al. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet.* 2007; 370: 797–799.
- Mamaeva M.G., Demko I.V., Verigo Ya.I. et al. Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2014; 1 (85): 12–19 (in Russian).
- Pepene C.E. Soluble platelet/endothelial cell adhesion molecule (sPECAM)-1 is increased in polycystic ovary syndrome and related to endothelial dysfunction. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (5): 370–374.
- Hou H.F., Yuan N., Guo Q. et al. Citreoviridin enhances atherogenesis in hypercholesterolemic ApoE-deficient mice via upregulating inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125956.
- Bakakos P., Patentalakis G., Papi A. Vascular biomarkers in asthma and COPD. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16 (14): 1599–1609.
- Poplavskaya E.E., Lis M.A. Endothelial function and phagocytosis activity in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2010; 1 (29): 29–31 (in Russian).
- Zarubina E.G., Mishina E.A., Osadchuk M.A. A role of endothelial dysfunction in pathogenesis of heart and respiratory disease comorbidity. *Klinicheskaya meditsina.* 2006; 5: 31–34 (in Russian).
- Takahashi T., Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 303–314.
- Tanaseanu C., Tudor S., Tamsulea I. et al. Vascular endothelial growth factor, lipoprotein-associated phospholipase A2, sP-selectin and antiphospholipid antibodies, biological markers with prognostic value in pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease and systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Med. Res.* 2007; 12 (4): 145–151.
- Boeck L., Mandal J., Costa L. et al. Longitudinal measurement of serum vascular endothelial growth factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2015; 90 (2): 97–104.
- Feng E.Z., Yang S.Y., Huang N.X. et al. Plasma endothelin-1 and nitric oxide correlate with ligustrazine alleviation of pulmonary artery hypertension in patients of chronic cor pulmonale from high altitude plateau during acute exacerbation. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2014; 30 (6): 532–537.
- Akhmineeva A.Kh. Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertensive disease or coronary heart disease. *Ter. Arkh.* 2014; 86 (3): 20–23 (in Russian).
- Pribylov S.A. Pulmonary hypertension, endothelial dysfunction and their correction with Lisinopril in patients with heart failure due to coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity. *Kardiologiya.* 2006; 46 (9): 36–40 (in Russian).
- Janssen W.J., Yunt Z.X., Muldrow A. et al. Circulating hematopoietic progenitor cells are decreased in COPD. *COPD.* 2014; 11 (3): 277–289.
- Pizarro S., García-Lucio J., Peinado V.I. et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e106163.
- Liu P., Zhang H., Liu J. et al. Changes of number and function of late endothelial progenitor cells in peripheral blood of COPD patients combined with pulmonary hypertension. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014 Sep. 16. [Epub ahead of print].
- Paschalaki K.E., Starke R.D., Hu Y. et al. Dysfunction of endothelial progenitor cells from smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients due to increased DNA damage and senescence. *Stem. Cells.* 2013; 31 (12): 2813–2826.
- Yoshii A., Iizuka K., Dobashi K. et al. Relaxation of contracted rabbit tracheal and human bronchial smooth muscle by Y-27632 through inhibition of Ca²⁺ sensitization. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 20 (6): 1190–1200.
- Fukumoto Y., Matoba T., Ito A. et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart.* 2005; 91 (3): 391–392.

33. Steioff K., Rütten H., Busch A.E. et al. Long term Rho-kinase inhibition ameliorates endothelial dysfunction in LDL-Receptor deficient mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 512 (2–3): 247–249.
34. Bei Y., Duong-Quy S., Hua-Huy T. et al. Activation of RhoA/Rho-kinase pathway accounts for pulmonary endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol. Rep.* 2013; 1 (5): e00105.
35. Song D., Fang G., Greenberg H. Liu S.F. Chronic intermittent hypoxia exposure-induced atherosclerosis: a brief review. *Immunol. Res.* 2015; 63 (1–3): 121–130.
36. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenkova G.G., Shishkina E.S. Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klin. Med. (Mosk.)*. 2015; 93 (2): 5–9.
37. Karpova A.A., Reyder T.N. Coronary injury in patients with multi-focal atherosclerosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 4: 286–290 (in Russian).
38. Lin G.M., Liu K., Colangelo L.A. et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and association of high-sensitivity C-reactive protein concentrations with incident coronary heart disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 2016; 183 (1): 46–52.
39. Stamler J., Neaton J.D., Cohen J.D. et al. Multiple risk factor intervention trial revisited: a new perspective based on nonfatal and fatal composite endpoints, coronary and cardiovascular, during the trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2012; 1 (5): e003640.
40. Nilsson M., Trehn G., Asplund K. Use of complementary and alternative medicine remedies in Sweden. A population-based longitudinal study within the northern Sweden MONICA Project. Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease. *J. Intern. Med.* 2001; 250 (3): 225–233.
41. Dursunoglu N., Dursunoglu D., Yıldız A.İ. et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with COPD. *Clin. Respir. J.* 2015. DOI: 10.1111/crj.12412. [Epub ahead of print].
42. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Gubzhokova O.M. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of systemic inflammation and clinical and pharmacological role of roflumilast. *Lechashchiy vrach*. 2013; 11: 85–88 (in Russian).
43. Akramova E.G., Struchkov P.V. Severity of carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 45–48 (in Russian).
44. Provotorov V.M., Budnevskiy A.V., Semenkova G.G., Shishkina E.S. Proinflammatory cytokines in comorbidity of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (2): 5–9 (in Russian).
45. Polunina O.S., Mikhaylova I.A., Kudryasheva I.A. Hemostasis in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2005; 2: 32–33 (in Russian).
46. Kinyaykin M.F., Sukhanova G.I., Udovichenko I.A., et al. A role of hypoxemia in development of myocardial injury and hemostasis abnormalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2011; 41: 8–12 (in Russian).
47. Biljak V.R., Pancirov D., Cepelak I. et al. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets*. 2011; 22 (6): 466–470.
48. Kostin V.I., Prostakishina Yu.M., Shangina O.A., Solodilova T.P. Blood aggregation in elderly patients with COPD and depressive disorders. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2012; 11: 21–24 (in Russian).
49. Martin-Rodriguez E., Guillen-Grima F., Martí A, Brugos-Larumbe A. Comorbidity associated with obesity in a large population: The APNA study. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2015; 9 (5): 435–447.
50. Liu Y., Pleasants R.A., Croft J.B., Lugogo N. et al. Body mass index, respiratory conditions, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 851–859.
51. Laurikka A., Vuolteenaho K., Toikkanen V., Rinne T. Adipocytokine resistin correlates with oxidative stress and myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 46 (4): 729–736.
52. Lis I., Pilarski Ł., Bogdański P. Omentin – a newly-discovered adipocytokine in insulin resistance pathogenesis. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2015; 39 (229): 56–60.
53. Nikseresht M., Sadeghifard N., Agha-Alinejad H., Ebrahim K. Inflammatory markers and adipocytokine responses to exercise training and detraining in men who are obese. *J. Strength. Cond. Res.* 2014; 28 (12): 3399–3410.

Received December 16, 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 имени М.Горького», и. о. зав. отделом неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени 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 имени М.Горького», старший научный сотрудник отдела неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака НАМН Украины»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: a.smyrnova@mail.ru

Борт Дмитрий Витальевич – врач-интерн ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака НАМН Украины»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: bortdima2@mail.ru

Тарадин Геннадий Геннадиевич – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького»; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: taradin@inbox.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

Smyrnova Anna Sergeevna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University, Senior Researcher at 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: a.smyrnova@mail.ru

Bort Dmitriy Vital'evich, Junior Physician at V.K.Gusak' State Institute of Urgent and Reconstructive Surgery; National Medical Science Academy of Ukraine; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: bortdima2@mail.ru

Taradin Gennadiy Gennadiyevich, PhD, Associate Professor at Department of Hospital Internal Medicine, M.Gor'kiy Donetsk National Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: taradin@inbox.ru

Особенности антимикробной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких

И.В.Демко^{1,2}, Е.А.Собко^{1,2}, И.А.Соловьева^{1,2}, О.П.Ищенко^{1,2}, А.Ю.Крапошина¹, Н.В.Гордеева^{1,2}, С.В.Чубарова^{1,2}, М.Г.Мамаева²

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

2 – КГБУЗ «Краевая клиническая больница»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин смерти в мире. Течение ХОБЛ характеризуется возникающими обострениями различной степени тяжести, при которых ухудшается функция внешнего дыхания, декомпенсируется коморбидная патология. В статье проводится разбор тактики ведения пациента с обострением ХОБЛ: аргументировано назначение антибактериальных препаратов, использование небулайзерной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, антимикробная терапия, флуимуцил.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-618-622

Special consideration of antibacterial therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

I.V.Demko^{1,2}, E.A.Sobko^{1,2}, I.A.Solov'eva^{1,2}, O.P.Ishchenko^{1,2}, A.Yu.Kraposhina¹, N.V.Gordeeva^{1,2}, S.V.Chubarova^{1,2}, M.G.Mamaeva²

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

2 – Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: 3a, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Summary

Current guidelines consider timely diagnosis, treatment and prevention of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) as an important goal of the management of patients with COPD. Frequent AECOPD accelerate lung function declining and decrease quality of life. AECOPD are essentially associated with worsening of the mucociliary clearance and are caused unfrequently by respiratory infection. A case report is included in the article. A male with AECOPD was treated with inhalation therapy without systemic antibiotics. Thiamphenicol, glycinate acetylcysteinate (Fluimucil antibiotic IT) was used along with the standard therapy of AECOPD due to its antibacterial, antioxidant and mucolytic activity. Dyspnea, sputum expectoration, physical tolerance of the patient and rhonchi on auscultation improved in 3 days of treatment.

The authors have concluded that administration of this drug allowed reduction drug load and decrease a risk of adverse events associated with systemic drug exposure.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, antibacterial therapy, Fluimucil.

Проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не только продолжает оставаться одной из важных в клинической практике, но и приобретает все более серьезные медицинские и социальные аспекты. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [1, 2]. Основной причиной смерти больных ХОБЛ является тяжелое обострение заболевания и / или острая дыхательная недостаточность. Обострение ХОБЛ характеризуется усилением выраженности одышки и кашля, нарастанием числа свистящих хрипов, увеличением продукции мокроты и повышением ее гнойности, появлением застойности в грудной клетке и периферических отеков [3]. Согласно определению GOLD [4], обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [4].

Значимым прогностическим фактором является наличие частых обострений заболевания (≥ 2 эпизодов в течение 12 мес.), что, по данным ряда авторов, способствует более стремительному ухудшению бронхиальной проходимости и снижению качества жизни [5, 6].

По этиологии выделяют обострения инфекционной и неинфекционной природы, имеющие неодинаковый прогноз и требующие различной терапевтической тактики.

Наиболее частыми неинфекционными факторами обострения ХОБЛ являются следующие: пренебрежение врачебными предписаниями (низкая комплаентность пациентов), нахождение в районах с загрязнением воздуха (промышленные объекты, задымление и т. п.), декомпенсации сопутствующих заболеваний внутренних органов, язвенной (неадекватное использование седативных препаратов, β -блокаторов), травмы грудной клетки, тромбоэмболии ветвей легочной артерии [7, 8].

Однако подавляющее число обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу, при этом показано, что доминирующими микроорганизмами являются нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [9, 10]. Вместе с тем частота клинической неэффективности при лечении обострений ХОБЛ составляет 13–25 %, что существенно увеличивает расходы здравоохранения на ведение пациентов [11]. Поэтому для эмпирической терапии в каждом конкретном случае важен оптимальный выбор антимикробного препарата.

В последние годы все большее внимание уделяется такому понятию, как частота эрадикации бактериальных возбудителей.

Подходы к ведению больных с обострением ХОБЛ в настоящее время унифицированы и в общем виде включают: увеличение дозы / частоты приема ингаляционных бронхолитических препаратов; системные глюкокортикостероиды; кислородотерапию / респираторную поддержку; учет характера течения сопутствующих заболеваний; стратегию предотвращения повторных обострений заболевания [12].

Вопрос о роли антибактериальной терапии в обсуждаемой клинической ситуации долгое время оставался не вполне определенным. Очевидно, что своевременная диагностика, купирование и профилактика обострений выходят на первый план при ведении больного с ХОБЛ.

Приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент К. 55 лет поступил в отделение пульмонологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Красноярск) с жалобами на выраженную одышку при привычных нагрузках, разговоре; тяжесть, стеснение в грудной клетке; кашель с отделением мокроты слизисто-гнойного характера до 50 мл в сутки; сердцебиение при незначительной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что курит в течение 35 лет, индекс курящего человека — 240, индекс пачко-лет — 35. Простудные заболевания — до 2 раз в год. Болел пневмонией 4 раза во взрослом возрасте. В течение последних 8 лет беспокоит кашель с отделением мокроты преимущественно по утрам, 3 года назад появилась одышка, обусловившая более медленную походку по сравнению с другими людьми того же возраста, возникла потребность делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности.

С данными симптомами обратился к участковому терапевту, заподозрен диагноз ХОБЛ, с чем и направлен к пульмонологу КГБУЗ «Краевая клиническая больница» для уточнения диагноза и тактики ведения. На амбулаторном этапе пульмонологом КГБУЗ «Краевая клиническая больница» спирометрически подтвержден диагноз ХОБЛ, пациент госпитализирован в отделение пульмонологии.

Установлено, что клинических эквивалентов аллергии нет. Наличие хронических заболеваний в анамнезе отрицает. Живет в панельном доме, спит на синтетической подушке. Животных в доме нет. Наследственность по атопии и болезням легких не отягощена.

При осмотре внимание акцентировано на следующих признаках: грудная клетка бочкообразной формы, обе половины активно участвуют в акте дыхания, голосовое дрожание равномерно проводилось на симметричных участках грудной клетки, перкуторно — коробочный звук, в легких дыхание проводилось по всем полям, ослабленное, отмечались сухие жужжащие хрипы в большом количестве по всем полям легких. Частота дыхания — 22 в минуту, насыщение крови кислородом (SaO_2) — 92 %. Перкуторно границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5 см.

По данным лабораторных методов исследования выявлены следующие изменения: повышение скорости оседания эритроци-

тов до 28 мм / ч, нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты — $10,58 \times 10^9$ / л, нейтрофилы — 85,1 %), гемоглобин — 165 г / л; увеличение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови — до 12,8 мг / л (норма до 5 мг / л). Рентгенография легких: легкие повышенной пневматизации, легочный рисунок усилен, затемнений в легких, жидкости в плевральных полостях не выявлено. Корни легких расширены, деформированы. Тень средостения не изменена.

По данным спирометрии (до пробы: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) — 58 %; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 78 %; ОФВ_1 / ФЖЕЛ — 60,7 %; после пробы: ОФВ_1 — 64 %; ФЖЕЛ — 85 %, ОФВ_1 / ФЖЕЛ — 62,3 %) значительно нарушена проходимость дыхательных путей с легким снижением ФЖЕЛ, проба с сальбутамолом в дозе 400 мкг составила 10 %.

Цитологически в мокроте определялись сегментоядерные лейкоциты — до 20–25 в поле зрения (п. з.), эозинофилы — 0–1 в п. з., макрофаги — 20–23 в п. з., клетки плоского эпителия — 5–7 в п. з. Бактериологическое исследование мокроты: *Staphylococcus aureus* — 10^8 , *S. haemolyticus* — 10^7 , *H. influenzae* — 10^6 .

При фибробронхоскопии зарегистрирован двусторонний диффузный умеренно выраженный эндобронхит с умеренной слизисто-гнойной гиперсекрецией.

По данным эхокардиографии полости сердца не расширены. Склероз аорты. Кальциноз кольца и створок митрального клапана I степени. Кальциноз кольца аортального клапана I степени. Нарушена диастолическая функция левого желудочка. Среднее давление в легочной артерии — 30 мм рт. ст. Таким образом, установлен диагноз: ХОБЛ средней степени тяжести (II стадия по GOLD), бронхитический фенотип, группа В, обострение 1-го типа по *Anthonisen*. Дыхательная недостаточность I степени.

При выборе тактики лечения принято решение о проведении антимикробной, бронхолитической и противовоспалительной терапии с использованием небулайзера. В связи с этим больной получал антибактериальный препарат (АБП) флуимуцил-антибиотик (тиамфеникол, глицинат ацетилцистеинат) 250 мг 2 раза в сутки + Пульмикорт (будесонид) 0,5 мкг 2 раза в сутки + беродуал (ипратропия бромид + фенотерол) 20 капель 4 раза в сутки и кислородотерапия (низкопоточная со скоростью 2–4 л в минуту). Через 3 дня оценена клиническая и аускультативная динамика: отмечено уменьшение одышки, улучшение отделения мокроты, аускультативно — значительное уменьшение количества сухих жужжащих хрипов, повышение толерантности к физической нагрузке. Через 8 дней выполнена спирометрия в динамике: до пробы: ОФВ_1 — 62 %; ФЖЕЛ — 81,7 %; ОФВ_1 / ФЖЕЛ — 62,3; после пробы: ОФВ_1 — 65,8 %; ФЖЕЛ — 86,4 %; ОФВ_1 / ФЖЕЛ — 65. Зафиксирована положительная динамика в виде увеличения всех показателей.

Известно, что главными патогенетическими особенностями ХОБЛ являются различные нарушения бронхокинетики и мукоцилиарного клиренса (МЦК). В ответ на агрессивное действие токсических окисляющих веществ, попадающих на слизистую дыхательных путей во время дыхания, происходит повышение секреции. Воспалительная реакция способствует притоку в подэпителиальные ткани клеток-медиаторов воспаления, которые в активном состоянии высвобождают медиаторы воспаления: гистамин, дериваты арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, цитокины, протеолитические ферменты и т. п. Инфильтрация этими клетками слизистой и подслизистой оболочки бронхов сопровождается выраженными изменениями в клеточном составе бронхоальвеолярной жидкости. У больных ХОБЛ в стадии обострения преобладающим типом клеток являются нейтрофильные лейкоциты (в отличие от доминирования альвеолярных макрофагов и эпителиальных клеток в мокроте здоровых лиц) [13].

Соединения, образующиеся в эффекторных клетках, поддерживают воспалительный процесс, спо-

способствуют усилению бронхокинетики и стимулируют МЦК. Эпителиальные клетки сами по себе в ответ на внешние воздействия выделяют медиаторы воспаления, способные оказывать влияние на бронхокинетику и МЦК.

Токсические компоненты табачного дыма являются мощными стимуляторами синтеза муцинов. Кроме того, курение влияет на структуру и функцию ресничек, снижает противовоспалительные эффекты с повышением продукции муцинов при одновременном снижении гидратации бронхиальной слизи и ухудшении клиренса [14].

Как и при муковисцидозе и бронхиальной астме, повышение продукции муцинов и уменьшение водной фазы бронхиальной слизи при ХОБЛ приводят к ее застою и инфицированию дыхательных путей *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Частота инфекции возрастает с увеличением тяжести заболевания [15].

В связи с этим одним из эффективных способов лечения обострения ХОБЛ является использование АБП. В настоящее время многообразие форм выпуска современных лекарственных средств дают возможность выбора наиболее удобных с практической точки зрения препаратов.

Необходимо упомянуть, что чрезмерно вязкая бронхиальная слизь не дает возможности создать в слизистой бронхов концентрацию АБП, необходимую для эрадикации возбудителя. В свою очередь, АБП увеличивают вязкость слизи. Прямое муколитическое действие N-ацетилцистеина (НАС) обусловлено наличием в молекуле свободной тиоловой группы (SH), которая «разрывает» дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. Происходит деполимеризация макромолекул, бронхиальная слизь становится менее вязкой и адгезивной, что облегчает отделение мокроты и уменьшает выраженность кашля. Наряду с прямым муколитическим действием НАС обладает и выраженной антиоксидантной активностью, связанной как с прямым антиоксидантным действием на свободные радикалы, так и с повышением внутриклеточной концентрации глутатиона. По результатам недавних мета-анализов исследований по использованию муколитических препаратов при ХОБЛ показано, что продолжительное (в течение 3–6 мес.) лечение флуимуцилом (НАС) сопровождается достоверным уменьшением частоты обострений, их продолжительности и тяжести при минимальных изменениях показателей бронхиальной проходимости [16, 17].

Флуимуцил можно применять как системно (внутрь, парентерально в инъекциях), так и местно в виде ингаляций и эндотрахеальных заливок (препарат доступен в различных лекарственных формах — таблетках, гранулах и ампулированных растворах).

При тяжелых обострениях ХОБЛ, сопровождающихся отделением гнойной мокроты, возникает необходимость назначения антибактериальной терапии. Традиционно АБП применяются системно (в таблетированной или инъекционной формах). Однако одновременное ингаляционное или топи-

ческое назначение НАС и АБП затруднено, т. к. НАС, будучи активным комплексом, может приводить к снижению активности последних. Для преодоления этого эффекта был разработан оригинальный комбинированный препарат — флуимуцил-антибиотик ИТ, действующим веществом которого является комплекс НАС с тиамфениколом — тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат. При ингаляционном введении этот препарат гидролизует на составные части — НАС и тиамфеникол. Тиамфеникол обладает широким спектром антимикробной активности, в т. ч. в отношении ключевых возбудителей инфекционно-зависимых обострений ХОБЛ (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и т. д.). Муколитические свойства НАС способствуют проникновению антибиотика в нижние дыхательные пути и внутрипросветные пулы слизи, куда не проникают АБП, введенные в организм другими путями. На фоне едва ли не повсеместного роста устойчивости ключевых респираторных патогенов (прежде всего *S. pneumoniae*) к β -лактамам и макролидам эти микроорганизмы сохраняют чувствительность к тиамфениколу [18].

Заключение

Таким образом, флуимуцил-антибиотик ИТ воздействует сразу на 3 патогенетических звена обострения ХОБЛ: оксидативный стресс, нарушение мукоцилиарного клиренса, колонизацию дыхательных путей патогенными микроорганизмами. Это дает возможность уменьшить количество одновременно назначаемых препаратов, избежать полипрагмазии, что особенно важно у пожилых больных [19].

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

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

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013. Available at: www.goldcopd.org.
2. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
3. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2015. Available at: www.goldcopd.org
5. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57: 847–852.
6. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Sanchez R.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60: 925–931.
7. Pavord I.D., Jones P.W., Burgel P.R., Rabe K.F. Exacerbations of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11 (Spec. Iss.): 21–30.

8. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2009; 10.
9. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (3): 196–202.
10. Синопальников А.И., Романовских А.Г. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город; 2007.
11. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Cost of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003; 123: 784–791.
12. Hurst J.R., Wedzicha J.A. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Med.* 2009; 7: 40–45.
13. Утешев Д.Б., Бунятян Н.Д., Карабиненко А.А., Крылов И.А. Нарушения бронхокинетики и мукоцилиарного клиренса при ХОБЛ. *Русский медицинский журнал*. 2010; 9: 530.
14. Ходзицкая В.К., Ходзицкая С.В. Нарушение и коррекция мукоцилиарного клиренса при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов. *Болезни и антибиотики*. 2010; 1 (3).
15. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии. *Практическая пульмонология*. 2012; 1 (44): 2–5.
16. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1271–1274.
17. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
18. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Роль ингаляционных муколитических препаратов в комплексной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2002; 3.
19. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: Российское респираторное общество; 2014.
7. Pavord I.D., Jones P.W., Burgel P.R., Rabe K.F. Exacerbations of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11 (Spec. Iss.): 21–30.
8. Sinopal'nikov A.I., Zaytsev A.A. Current view on pharmacotherapy of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lechashchiy vrach*. 2009; 10 (in Russian).
9. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (3): 196–202.
10. Sinopal'nikov A.I., Romanovskikh A.G. Infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. Community-Acquired Respiratory Infections. A Handbook for Physicians. Moscow: Prem'er MT, Nash Gorod; 2007 (in Russian).
11. Miravittles M., Murio C., Guerrero T., Gisbert R. Cost of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003; 123: 784–791.
12. Hurst J.R., Wedzicha J.A. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Med.* 2009; 7: 40–45.
13. Uteshev D.B., Bunyatyan N.D., Karabinenko A.A., Krylov I.A. Bronchial kinetics and mucociliary clearance disorders in COPD. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2010; 9: 530 (in Russian).
14. Khodzitskaya V.K., Khodzitskaya S.V. Mucociliary clearance disorders and their improvement in respiratory diseases. *Bolezni i antibiotiki*. 2010; 1 (3) (in Russian).
15. Chikina S.Yu., Belevskiy A.S. Mucociliary clearance in health and in diseases. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2012; 1 (44): 2–5 (in Russian).
16. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1271–1274.
17. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
18. Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L. A role of inhaled mucolytics in therapy of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2002; 3 (in Russian).
19. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Moscow: RRO; 2014 (in Russian).

Поступила 05.05.16
УДК 616.24-036.12-085.28

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013. Available at: www.goldcopd.org
2. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
3. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2015. Available at: www.goldcopd.org
5. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
6. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Sanchez R.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 925–931.

Received: May 05, 2016
UDC 616.24-036.12-085.28

Информация об авторах

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

Собко Елена Альбертовна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, зав. отделением аллергологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; тел.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Соловьева Ирина Анатольевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irena@inbox.ru

Ищенко Ольга Петровна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, врач аллерголог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; тел.: (908) 207-32-17; e-mail: fridag@yandex.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Гордеева Наталья Владимировна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

Чубарова Светлана Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, врач-аллерголог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 515-89-99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Мамаева Марина Геннадьевна – к. м. н., врач-пульмонолог отделения пульмонологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 836-18-30; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Author information

Demko Irina Vladimirovna, MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Sobko Elena Al'bertovna, MD, Associate Professor at Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Division of Pulmonology and Allergy, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Solov'eva Irina Anatol'evna, PhD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Ishchenko Ol'ga Petrovna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (908) 207-32-17; e-mail: fridag@yandex.ru

Kraposhina Angelina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Gordeeva Natal'ya Vladimirovna, PhD, Senior Researcher, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

Chubarova Svetlana Vladimirovna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 515-89-99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Mamaeva Marina Gennad'evna, PhD, pulmonologist at Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 836-18-30; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Опыт лечения пневмонии в медицинских учреждениях Башкортостана в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.

Ш.З.Загидуллин, Р.Х.Зулкарнеев, А.У.Киньябулатов, Н.Ш.Загидуллин, Н.А.Власова, У.Р.Фархутдинов, Ю.Г.Азнабаева

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

Резюме

В годы Великой Отечественной войны (1941–1945) пневмония была широко распространенным и опасным заболеванием не только среди раненых, но и гражданского населения. Этому способствовали раневое малокровие, переохлаждение, предшествующие хронические заболевания легких, алиментарная дистрофия, авитаминозы. Летальность без этиотропной антибактериальной терапии доходила до 30 %. В данной статье проведен анализ опыта лечения пневмонии, накопленного в специалистами Башкортостана в годы Великой Отечественной войны. Приведена структура пневмоний, осложнивших последствия боевых ранений различной локализации. Описаны особенности течения пневмонии на фоне пандемии гриппа 1943–1944 гг. Представлены методы диагностики, лечения и реабилитации при пневмонии, применявшиеся в эвакуационных госпиталях того времени — клиническая диагностика, рентгеноскопия легких, бактериоскопия мокроты, критерии тяжелого течения заболевания, внутривенная антибактериальная терапия сульфидином, физиотерапия, физическая и психотерапевтическая реабилитация, диетическое питание. Перечисленные мероприятия в комплексе позволили снизить летальность при пневмонии до 4 %. В годы войны отечественными учеными-медиками определены базовые принципы диагностики и лечения пневмоний, в настоящее время применяемые в отечественной и мировой медицине.

Ключевые слова: пневмония, лечение, сульфаниламиды, сульфидин, история медицины, Великая Отечественная война.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-623-629

An experience of treatment of pneumonia in Bashkortostan during the Great Patriotic War, 1941 – 1945

Sh.Z.Zagidullin, R.Kh.Zulkarneev, A.U.Kin'yabulatov, N.Sh.Zagidullin, N.A.Vlasova, U.R.Farkhutdinov, Yu.G.Aznabaeva

Bashkir State Medical University: 3, Lenina str., Ufa, 450000, Bashkortostan Republic

Summary

The aim of this review was to analyze an experience of treatment of pneumonia in hospitals of Bashkortostan during the Great Patriotic War, 1941 – 1945. *Methods.* Archive materials of the Bashkir State Medical University and Ufa hospitals, attestors' recollections, original scientific papers and articles published in Soviet academic medical journals of the time and later historical issues about the medicine of Bashkortostan at the wartime have been used in this review. *Results.* Clinical course and pathogenesis of pneumonia, treatment and rehabilitation of wounded militaries with pneumonia have been described including specific features of pneumonia during the 1943–1944 influenza pandemics. Typically, diagnosis of pneumonia was based on clinical signs, chest X-ray, and sputum microscopic examination. A common treatment included intravenous antibiotic therapy with Sulfidine, physiotherapy, physical and psychological rehabilitation, and nutritional support. These medical interventions could reduce mortality from pneumonia from 30% to 4%. *Conclusion.* Basic principles of diagnosis and treatment of pneumonia developed by Soviet clinicians during the Great Patriotic War have being currently used both in the national Russian medicine and worldwide.

Key words: pneumonia, treatment, sulfonamides, sulfidine, history of medicine, the Great Patriotic War.

Во время Великой Отечественной войны (1941–1945) пневмония была одной из наиболее актуальных проблем медицины. Заболеваемость пневмонией в структуре всех болезней органов дыхания составляла 49,3 %, крупозная пневмония диагностировалась в 55 % случаев. Летальность при установленном диагнозе пневмонии была весьма высокой и достигала 30 %. Частота пневмоний увеличивалась вследствие ряда предрасполагающих факторов, значительно изменяющих реактивность организма: раневое малокровие, переохлаждение, предшествующие ранения, хронические заболевания легких, нарушение питания, гиповитаминозы [1].

Целью исследования явился анализ богатого опыта лечения пневмонии, накопленного в меди-

цинских учреждениях Башкортостана в годы Великой Отечественной войны.

В обзоре использованы данные архивов ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (в то время — Башкирский медицинский институт — БМИ), эвакуационных госпиталей, размещенных в Уфе, свидетельства участников событий, рукописи оригинальных научных работ, публикации советских научно-медицинских журналов того времени, более поздние научные издания по истории медицины Башкортостана в военные годы.

Организация медицинской помощи Башкортостана с первых дней войны была переведена на режим военного времени. В действующую армию мобили-



Рис. 1. Сотрудники кафедры госпитальной терапии БМИ и врачи эвакуационного госпиталя № 1741 в годы Великой Отечественной войны. В 1-м ряду крайний слева – зав. кафедрой профессор Д.И.Татарinov; во 2-м ряду крайний справа – доцент З.Ш.Загидуллин, затем – ассистент Р.Г.Атласова, доцент М.Н.Фридман
Figure 1. The staff of Department of Hospital Internal Medicine, Bashkir Medical Institute, and physicians of hospital No.741 at the time of the Great Patriotic War
Note. Head of Department, Prof. D.I.Tatarinov is on the first row, far left; Associate Professor Z.Sh.Zagidullin is on the second row, far right; Assistant Lecturer R.G.Atlasova and Associate Professor M.N.Fridman are near him.

зованы 1 305 медицинских работников, 92 из которых с полей сражений не вернулись [2]. Первый эвакуационный госпиталь в Уфе открылся 25.08.41. Всего за период войны на территории Башкортостана развернуто > 50 эвакуационных госпиталей, в которых работали 1 400 сотрудников, специализированную медицинскую помощь получили 250 тыс. раненых. В открытом в 1932 г. БМИ в годы войны будущие врачи продолжили обучение по ускоренной 4-летней программе, все преподаватели-клиницисты университета работали в эвакуационных госпиталях, развернутых также и в зданиях БМИ (рис. 1).

В Башкирскую АССР, в основном в Уфу, эвакуированы около 300 тыс. человек из западной части СССР, в т. ч. специалисты медицинских вузов и научно-исследовательских институтов (НИИ) – Первого Московского медицинского института, НИИ физиологии Академии наук Украинской ССР, Московского областного института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней имени И.И.Мечникова. В 1941–1942 гг. в Уфу эвакуированы выдающиеся советские ученые-медики – П.Е.Лукомский, Н.А.Семашко, В.Х.Высиленко, Н.Д.Стражеско, А.В.Палладин, А.А.Богомолец. В годы Великой Отечественной войны эвакуированные специалисты внесли неоценимый вклад в оказание медицинской помощи раненым и больным в Башкортостане.

В годы войны здравоохранению региона пришлось столкнуться с существенно разными клиническими вариантами пневмонии: 1-й развивался у раненых на фронте, на разных этапах медицинской эвакуации; с определенными допущениями существенную часть случаев пневмонии у раненых по современной классификации можно отнести к госпитальной пневмонии; 2-й тип встречался у военнослужащих, находящихся в тылу, и гражданского населения и соответствовал внебольничному варианту пневмонии.

Детальный обзор патогенеза и клинической картины пневмоний у раненых приведен в статье майора медицинской службы Т.С.Истамановой [3]. Пневмонии закономерно развивались у раненых как с проникающими, так и непроникающими ранениями, контузиями грудной клетки непосредственно вслед за травмой. Пневмонии чаще наблюдались у раненых с резко выраженной анемией, возникшей в результате кровопотери или раневого сепсиса, а также при наличии хронических заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Наибольшее число случаев пневмонии во время Великой Отечественной войны диагностировано в зимнее время у раненых, которые длительно оставались на поле боя и подверглись переохлаждению. В обзоре [3] описаны результаты анализа 300 случаев пневмонии в хирургическом госпитале с января по май 1943 г., проведенного главным терапевтом Н-ского фронта, полковником медицинской службы профессором Гольштейном. Почти 50 % составили случаи пневмонии, осложнившие ранения позвоночника. Чаще всего (60 % случаев) пневмонии развивались при ранениях грудного и шейного отделов позвоночника; поясничного (9 %) и крестцового (0,3 %) отделов. В 83 % случаев пневмонии были двусторонними и часто приводили к гибели раненых. В категории черепных ранений выявлена связь локализации ранений с частотой развития пневмоний. Случаи пневмонии при ранениях затылочной области составили 66,8 %, теменной – 33,2 %, лобной – 5 %. Пневмонии у общехирургических раненых в верхние и нижние конечности, тазовую область отличались от других категорий частым абсцедированием (25,6 % случаев).

На этапах медицинской эвакуации пневмонии у раненых развивались не ранее 3–5-х суток после боевой травмы или в течение первых 3 суток после операции [4]. В более поздние сроки чаще встречались случаи абсцедирующей септической пневмонии. При проникающих ранениях груди на непораженной стороне в 50 % случаев развивалась бронхопневмония, причем в 20 % она осложнялась абсцедированием в более поздние сроки. Гангрена легкого сравнительно чаще встречалась у раненых с повреждением челюсти, которая, вероятно, имела аспирационный механизм развития [4].

Отмечены также особенности клинической картины пневмонии в условиях тыла [1]: нередко течение заболевания не сопровождалось высокой лихорадкой, часто встречались неврологические симптомы в виде затемнения сознания, бреда, а также проявления геморрагического диатеза с примесью чистой крови в мокроте, лейкопения; уже в то время наблюдались случаи резистентности к антибактериальной терапии сульфаниламидами.

У 91 % пациентов заболевание развивалось классически – с острым началом, высокой лихорадкой и выделением «ржавой» мокроты [5]. Несколько чаще (60,4 % случаев) поражалось правое легкое, реже – левое (34,2 %), 2-стороннее поражение отмечено в 5,4 % случаев. В 74 % случаев пневмонии воспа-

лительный процесс локализовался в пределах 1 доли, в 14 % — 2 долей, в 12 % отмечено поражение > 3 долей. Течение заболевания с развитием кризиса отмечено у 70 % пациентов, литическое течение — у 30 %. На фоне лечения снижение температуры тела отмечалось в большинстве случаев на 2-й день госпитализации, несколько реже — на 1-й и 3-й дни, еще реже — на 4-й и более поздние дни терапии.

Не только исторический, но и практический интерес представляет описание клинического случая летального исхода пневмонии тех лет [5].

Больной Л., 60 лет, кассир. Поступил в тяжелом состоянии на 6-й день заболевания. Кожа и слизистые синюшны, бочкообразная грудная клетка, частота дыхания — 32 в минуту. Притупление перкуторного звука и бронхиальное дыхание над верхней долей левого легкого. На остальных участках — коробочный звук, ослабленное везикулярное дыхание, рассеянные влажные и сухие хрипы. Тоны сердца глухие, пульс 130 в минуту, дикротичный, слабого наполнения. Артериальное давление (АД) — 100 / 70 мм рт. ст. Со 2-го дня поступления начато внутривенное введение 25,0 мг 0,8%-го сульфидина 2 раза в день. Летальный исход на 8-й день заболевания. Патологоанатомический диагноз: основное заболевание — левосторонняя крупозная пневмония верхней и нижней долей. Осложнения: фибринозно-гнойный перитонит, гнойный лептоменингит, мутное набухание мышцы сердца, печени и почек. Сопутствующее заболевание — атеросклероз аорты.

Обращает на себя внимание тщательное клиническое описание случая и детальное патологоанатомическое заключение, позволяющие предположить наличие у больного тяжелых сопутствующих заболеваний — хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. С высокой степенью уверенности можно утверждать, что помочь данному пациенту даже в современных условиях отделения интенсивной терапии также было бы невозможно.

Распространенность пневмонии в годы Великой Отечественной войны, вероятно, существенно возросла вследствие пандемии гриппа 1943–1944 гг. Вирус гриппа выделен выдающимся советским эпидемиологом, уроженцем с. Аскино Бирского уезда Уфимской губернии (ныне Аскинский район Республики Башкортостан) академиком А.А.Смородинцевым (рис. 2).

Если пандемия гриппа 1918–1919 гг. унесла до 40 млн жертв, то в пандемию 1943–1944 гг. смертность составила всего доли процента. Осложнения при гриппозной пандемии 1943–1944 гг. наблюдались достаточно редко, пневмонии — в 3,6 % случаев. Тем не менее при пандемии гриппа 1943–1944 гг.



Рис. 2. Выдающийся советский вирусолог академик РАМН А.А.Смородинцев (1901–1986)
Figure 2. Outstanding Soviet virologist Academician of the Russian Medical Science Academy A.A.Smorodintsev (1901 – 1986)

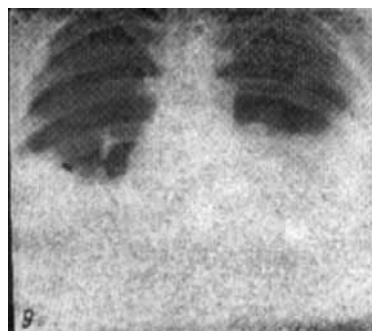


Рис. 3. Рентгенограмма легких больного атипичной гриппозной пневмонией (1944) [6]
Figure 3. Chest X-ray of a patient with "atypical" influenza-associated pneumonia (1944) [6]

сохранились важнейшие черты «испанки» 1918–1919 гг. — клиническое течение, преимущественная избирательная локализация и поражение органов дыхания. Пневмонии при пандемическом гриппе 1943–1944 гг. характеризовались преимущественно катарально-токсическим характером воспаления [6]. Отличительной особенностью являлся выраженный цианоз, наблюдавший почти во всех случаях. Средняя продолжительность лихорадочного периода составляла 4–5 дней. В большинстве случаев количество лейкоцитов крови составляло $5,5\text{--}6,0 \times 10^{12}/\text{л}$. Рентгенологически инфильтрат обнаруживался нередко уже на 1–3-й день заболевания, достигая наибольшего распространения к 4–6-му дню, реже — позднее. Описан специфический тип поражения легких — пневмонит. Возможно, впервые в медицинской практике рентгенологами того времени использован термин «атипичная пневмония» [6] (рис. 3). Гриппозный пневмонит, сохраняя долевого характер распространения, поражал только части доли от корня, редко поражая периферию. Рентгенологически он имел вид пестрого веера или диска, обнаруживался в период с 1-го по 3-й день заболевания, достигая наибольшего распространения в период с 4-го по 6-й день болезни. Рассасывание инфильтрата протекало по-разному, чаще — медленно, в течение 10–20 дней, в легких случаях отмечался «летучий» характер инфильтрата, который держался 1–2 дня.

Безусловно, в годы войны, как и в настоящее время, ведущими методами первичной диагностики пневмонии являлись анализ жалоб, анамнеза и дан-



Рис. 4. Проведение рентгенографии грудной клетки в эвакуационном госпитале № 3765 (Уфа) в годы Великой Отечественной войны
Figure 4. Chest X-ray examination in the hospital No.3765, Ufa, at the Great Patriotic War time

ных физического обследования больного. Особое внимание уделялось тщательному проведению и описанию результатов перкуссии и аускультации легких. Ведущим инструментальным методом диагностики пневмонии была рентгеноскопия (рис. 4). Она широко применялась у всех раненых, поступавших в эвакуационные госпитали, не только при диагностике пневмонии, но и для скрининга заболеваний легких, в частности туберкулеза. Рентгеноскопия грудной клетки, как правило, производилась в ≥ 2 проекциях. Рентгенография применялась в несколько раз реже в целях экономии расходных материалов. Всего за годы войны в эвакуационном госпитале № 3765 проведено 9 735 рентгеноскопий.

В клиничко-диагностических лабораториях эвакуационных госпиталей (рис. 5) наряду с общим анализом крови и подсчетом лейкоцитарной формулы с целью выявления возбудителей пневмонии и туберкулеза у всех выделяющих мокроту раненых и больных производилась микроскопия с окраской по Граму и Цилю–Нильсену. В 1941–1942 гг. у больных пневмонией выявлены пневмококки (88 % случаев положительного бактериологического исследования), стрептококки (9,5 %), клебсиеллы (2,5 %) [5, 7].

В годы Великой Отечественной войны в СССР основными антибактериальными препаратами для лечения пневмоний были сульфаниламиды – стрептоцид и сульфидин, применяемые энтерально и парентерально. Пенициллин стал поступать в госпитали и больницы только в самом конце войны и массового влияния на исход пневмоний не оказал. Первый в СССР высокоактивный сульфаниламидный препарат сульфидин создан под руководством будущего академика *И.Я.Постовского* в 1937 г., а в 1942 г. начато промышленное производство препарата на Свердловском химико-фармацевтическом заводе [8].

В 1941–1942 гг. в клинике кафедры госпитальной терапии БМИ доцентом *З.Ш.Загидуллиным* под руководством заведующего кафедрой профессора *Д.И.Татарина* разработан улучшенный способ внутривенного введения сульфидина на основе кислого раствора, который был существенно стабильнее других растворимых форм препарата для паренте-



Рис. 5. Клиничко-диагностическая лаборатория эвакуационного госпиталя № 3765 (Уфа)
Figure 5. Diagnostic laboratory of the hospital No.3765, Ufa



Рис. 6. Проведение процедур в отделении физиотерапии в эвакуационном госпитале № 3765 (Уфа)
Figure 6. Physiotherapeutic treatment at the hospital No.3765, Ufa

рального введения [9]. Ими же проведено клиническое исследование эффективности и безопасности внутривенного введения сульфидина для лечения пневмонии. Материал охватывал 50 случаев крупозной пневмонии у больных в возрасте от 15 до 70 лет. Всего на курс лечения вводилось 0,75–3,0 г сульфидина. При терапии сульфидином существенно – с 15 до 4 % снизилась летальность при крупозной пневмонии.

В качестве вспомогательной антисептической терапии в медицине военного времени также использовались внутривенные вливания 20%-го этилового спирта по 20–30 мл или спиртовые микроклизмы по 70–80 мл 10%-го спирта [4], внутривенные инъекции новарсенола через 2–3 дня по 0,15; 0,3 и 0,45 г. С общеукрепляющей целью широко применялись повторные гемотрансфузии по 200–250 мл с 3–4-дневными перерывами [10]. Упоминаются также внутривенные инъекции хлорида кальция, внутримышечные инъекции камфоры, хинина, фильтратотерапия по Безредко [7].

Большое значение придавалось немедикаментозному лечению пневмоний (рис. 6). Отделение физиотерапии эвакуационного госпиталя № 3765 было оснащено электрическим вибромассажером грудной клетки, инфракрасной лампой «Солюкс», аппаратами гальванизации, диатермии, паровыми ингаляторами. Активно применялись массаж и грязелечение.



Рис. 7. Занятия ЛФК с ранеными в эвакуационном госпитале № 3765 (Уфа)
Figure 7. Physical rehabilitation of wounded patients at the hospital No.3765, Ufa

Лечебная грязь доставлялась с курорта Красноусольский (Гафурийский район Башкирской АССР).

Значительное место при профилактике и реабилитации пневмонии у раненых в эвакуационных госпиталях занимала лечебная физкультура (ЛФК). Каждый день в госпиталях начинался с утренней зарядки для всех раненых и больных, за исключением самых тяжелых. В теплое летнее время зарядка и ЛФК с ходячими больными под руководством методиста проводилась на открытом воздухе, с лежащими больными — в палатах при открытых окнах. В зимнее время утренняя зарядка проводилась в палатах. Дополнительно организовывались специальные занятия ЛФК для раненых с ампутированными конечностями (рис. 7).

Большое внимание уделялось укреплению боевого духа раненых, их воли к выздоровлению. С ранеными регулярно проводились политзанятия, самодеятельные и профессиональные артисты, творческие коллективы выступали с концертами. Важный психотерапевтический и реабилитационный эффект у раненых оказывали занятия по профессиональному переобучению новым трудовым навыкам взамен утраченных. Для организованного досуга был предназначен Красный уголок, где раненые могли читать газеты и книги, слушать радио, играть в настольные игры.

Несмотря на постоянную нехватку и ограниченный набор продуктов, большое внимание уделялось лечебному питанию раненых и больных (рис. 8). Для витаминизации пищи использовались морковь, лук, помидоры, капуста в сыром виде, настой шиповника и рябины, витамины А, В, С, рыбий жир.

Несмотря на тяжелое, полное лишений военное время, в БМИ активно велась научно-исследовательская работа. За период Великой Отечественной войны защищены 2 кандидатские диссертации, посвященные изучению пневмонии. В 1942 г. доцентом кафедры госпитальной терапии БМИ *З.Ш. Загидуллиным* защищена кандидатская диссертация «О некоторых гемодинамических показателях при крупозной пневмонии». В результате изучения 158 случаев пневмонии с использованием капилляроскопии, измерения АД и венозного давления и прямого измерения скорости кровотока определены гемодинами-



Рис. 8. Персонал и оборудование пищеблока эвакуационного госпиталя № 3765 (Уфа)
Figure 8. Staff of a food unit at the hospital No.3765, Ufa

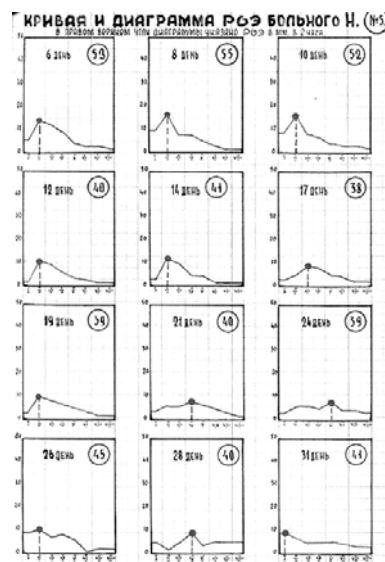


Рис. 9. Динамика временного профиля СОЭ у пациента с пневмонией в процессе выздоровления [11]

Figure 9. Change in erythrocyte sedimentation rate of a convalescent patient with pneumonia [11]

ческие критерии неблагоприятного исхода заболевания [5], в число которых вошли тахикардия (> 120 в минуту — для молодых и > 100 в минуту — для пожилых пациентов) и снижение систолического АД на > 30 мм рт. ст. во время кризиса относительно величины АД в разгаре болезни. Примечательно, что эти критерии практически совпадают с соответствующими критериями современных шкал оценки тяжести и прогноза пневмонии и других критических состояний — PSI, SOFA, APACHE и т. п. В результате исследования выделены ведущие сердечно-сосудистые нарушения при крупозной пневмонии — падение тонуса сосудов, снижение скорости кровотока, замедление или стаз капиллярного кровотока. В 4 случаях, закончившихся летально, отмечена специфическая картина пареза капилляров, замедленный кровоток вплоть до полного стаза, перикапиллярный отек. В качестве причины развития артериальной гипотензии и шока при крупозной пневмонии рассматривается массивный выброс различных гистаминаподобных пневмотоксинов, с современных позиций — «медиаторный взрыв» при генерализованной бактериальной инфекции.

В 1947 г. участником советско-финской войны (1939–1940) доцентом кафедры госпитальной терапии БМИ *М.Н. Фридманом* защищена кандидатская диссертация «Реакция оседания эритроцитов при крупозной пневмонии», в которой представлены особенности динамики временного профиля скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у больных пневмонией ($n = 375$) в динамике заболевания [11]. В ходе исследования производилась тщательная регистрация СОЭ через каждые 15 мин в течение 2 ч, всего 8 последовательных измерений. Выделен временной период с максимальной величиной СОЭ (рис. 9). В качестве референтных методов использовались определение концентрации альбуминов, глобулинов, хлоридов в плазме крови, микроскопический анализ мокроты. Установлено, что максимальная СОЭ в 1-й четверти часа отражает состояние гиперергии и более тяжелое течение заболевания. Максимальная СОЭ во 2-й четверти

часа характеризует более легкие случаи крупозного воспаления легких. По мере выздоровления максимальная СОЭ смещается на 3, 4 и 5-ю четверти часа, уменьшается также и угол наклона кривой динамики СОЭ. Автором выделены несколько типов динамики СОЭ, отражающие активность воспалительного процесса и развитие осложнений пневмонии. Полученные результаты актуальны и сегодня. Определение СОЭ остается в арсенале современной медицины и в условиях чрезвычайных ситуаций, исключающих проведение сложной лабораторной диагностики, может оказаться весьма востребованным анализом.

Заключение

В годы Великой Отечественной войны накоплен богатый опыт комплексной диагностики и лечения пневмонии, который до настоящего времени сохраняет не только историческое, но и научно-клиническое значение. В это суровое время отечественными клиницистами определены практически все современные базисные принципы ведения больных пневмониями. Уже тогда пневмония рассматривалась как заболевание с выраженными системными проявлениями и потенциальным развитием полиорганной недостаточности. Выработан стандарт клинической диагностики пневмонии, включавший рентгенологическое обследование легких в нескольких проекциях и микроскопию мокроты с окраской по Граму. Определены критерии тяжелого течения заболевания, установлена необходимость раннего начала внутривенной антибактериальной терапии. В качестве заместительной иммунотерапии использовались повторные гемотрансфузии, комплексно применялось немедикаментозное лечение — физиотерапия, физическая и при необходимости — психотерапевтическая реабилитация, нутритивная поддержка. Эти принципы, безусловно, сохраняют актуальность и в настоящее время.

Сегодня для оказания эффективной помощи больным пневмониями следует изучать и творчески осмысливать богатейший опыт отечественной медицины, приобретенный в годы Великой Отечественной войны.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с рукописью. Работа над рукописью проводилась без поддержки спонсоров.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest related to the article. Support the publication. The article was written without any sponsorship.

Литература

1. Губергриц М.М. Об особенностях течения крупозной пневмонии. *Советская медицина*. 1944; 9: 16–18.
2. Кулагина А.А. Медики Башкирии в боях за Родину. Уфа: Полиграфкомбинат; 1995: 1–80.
3. Истаманова Т.С. К вопросу о патогенезе пневмоний у раненых. *Клиническая медицина*. 1944; 22: 50–68.
4. Шапиро Я.Е. О легочных осложнениях у раненых на разных этапах санитарной эвакуации. *Клиническая медицина*. 1944; 22 (1–2): 48–52.
5. Загидуллин З.Ш. О некоторых гемодинамических показателях при крупозной пневмонии: Дисс. ... канд. мед. наук. Уфа; 1942.
6. Коган М.Б. Клинические формы гриппозной (вирусной) пневмонии. *Клиническая медицина*. 1944; 22 (7–8): 34–49.
7. Загидуллин З.Ш. Крупозная пневмония по данным госпитальной терапевтической клиники Башмединститута. *Сборник рефератов научных работ БашМИ*. 1949; 8: 81–82.
8. Постовский И.Я. К 70-летию со дня рождения. *Химия гетероциклических соединений*. 1968; 1: 186–188.
9. Загидуллин З.Ш. Опыт лечения пневмонии внутривенным введением сульфидина. В кн.: Сборник научных трудов Башкирского государственного медицинского института имени 15-летия ВЛКСМ. Уфа: Башгосиздат. 1946; 8: 151–156.
10. Дымшиц Ю.И. Клиника и лечение огнестрельных ранений легких и плевры. Санитарное управление фронта. 1942.
11. Фридман М.Н. РОЭ при крупозной пневмонии: Дисс. ... канд. мед. наук. Уфа; 1947.
1. Gubergits M.M. About particularities of lobar pneumonia course. *Sovetskaya meditsina*. 1944; 9: 16–18 (in Russian).
2. Kulagina A.A. Bashkir healthcare workers in Patriotic War. Ufa: Poligrafkombinat; 1995: 1–80 (in Russian).
3. Istamanova T.S. About pathogenesis of pneumonia in wounded patients. *Klinicheskaya meditsina*. 1944; 22: 50–68 (in Russian).
4. Shapiro Ya.E. About pulmonary complications in wounded patients at different stages of sanitary transportation. *Klinicheskaya meditsina*. 1944; 22 (1–2): 48–52 (in Russian).
5. Zagidullin Z.Sh. Some hemodynamic parameters in lobar pneumonia: Diss. Ufa, 1942 (in Russian).
6. Kogan M.B. Clinical variants influenza-associated (viral) pneumonia. *Klinicheskaya meditsina*. 1944; 22 (7–8): 34–49 (in Russian).
7. Zagidullin Z.Sh. Lobar pneumonia according to findings of Hospital Therapeutic clinics of Bashkir Medical Institute. *Collected scientific papers of Bashkir Medical Institute*. 1949; 8: 81–82 (in Russian).
8. Postovskiy I.Ya. To the 70th birthday. *Chemistry of heterocyclic compounds*. 1968; 1: 186–188 (in Russian).
9. Zagidullin Z.Sh. An experience of treatment of pneumonia using intravenous Sulfidin. In: *Collected scientific papers of Bashkir Medical Institute*. Ufa: Bashgosizdat. 1946; 8: 151–156 (in Russian).
10. Dymshits Yu.I. Clinical features and treatment of gunshot wounds of the lungs and the pleura. Front Sanitary Administration. 1942 (in Russian).
11. Fridman M.N. Erythrocyte sedimentation rate in lobar pneumonia. Ufa; 1947 (in Russian).

Поступила 26.02.16
UDC 616.24-002-08(470.57)

References

Received February 26, 2016
UDC 616.24-002-08(470.57)

Информация об авторах

Загидуллин Шамиль Зарифович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru
Зулкарнеев Рустем Халитович – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: zrustem@mail.ru

Киньябулатов Азат Уранович – к. м. н., доцент кафедры общественно-го здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (927) 336-20-88; e-mail: azatur3@yandex.ru

Загидуллин Науфаль Шамилович – д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru

Власова Наталья Александровна – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (917) 447-00-11; e-mail: natalya.vlasova.2012@mail.ru

Фархутдинов Усман Раульевич – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (917) 431-00-66; e-mail: babe@bk.ru

Азнабаева Юлия Геннадьевна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (987) 251-25-10; e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Author information

Zagidullin Shamil' Zarifovich – MD, Professor, Head of Department of Propae-
deutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Health-
care Ministry of Russia; tel.: (347) 272-41-73, факс: (347) 272-37-51;
e-mail: zshamil@inbox.ru

Zulkarneev Rustem Khalitovich – MD, Professor at Department of Pro-
paedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Health-
care Ministry of Russia; tel.: (347) 272-41-73, факс: (347) 272-37-51;
e-mail: zrustem@ufanet.ru, zurustem@mail.ru

Kin'yabulatov Azat Uranovich, PhD, Associate Professor at Department of
Public Health and Management, Bashkir State Medical University, Health-
care Ministry of Russia; tel.: (347) 272-41-73, факс: (347) 272-37-51;
e-mail: azatur3@yandex.ru

Zagidullin Naufal' Shamilevich, MD, Professor at Department of Propae-
deutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Health-
care Ministry of Russia; tel.: (347) 272-41-73, факс: (347) 272-37-51; e-mail:
nau36@ufanet.ru

Vlasova Natal'ya Aleksandrovna, MD, Professor at Department of Pro-
paedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Health-
care Ministry of Russia; tel.: (347) 272-41-73, факс: (347) 272-37-51;
e-mail: natalya.vlasova.2012@mail.ru

Farkhutdinov Usman Raul'evich, MD, Professor at Department of Propae-
deutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Health-
care Ministry of Russia; tel.: (347) 272-41-73, (347) 232-80-00; факс (347) 272-
37-51; (347) 232-19-22; e-mail: babe@bk.ru

Aznabaeva Yuliya Gennad'evna, PhD, Associate Professor at Department of
Public Health and Management, Bashkir State Medical University, Health-
care Ministry of Russia; tel.: (347) 272-41-73, факс: (347) 272-37-51;
e-mail: albert3574@rambler.ru

Уважаемые подписчики!

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

Подписной индекс **для физических лиц — 73322**

Цена за 1 номер — **303,3 руб.**, за полугодие (3 номера) — **900,9 руб.**,
за год (6 номеров) — **1 801,8 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.**

Персонализированный подход, доказательства, практика (по материалам XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания)

Е.Н.Барабанова

ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»: 121614, Москва, ул. Крылатская, 17–3

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-630-634

Individualized approach, evidence, practice (based on proceedings of the 26th National Congress on Respiratory Diseases)

E.N.Barabanova

GlaxoSmithKline Trading PLC: 17, build. 3, Krylatskaya str., Moscow, 121614, Russia

18–21 октября 2016 г. в Москве прошел XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Большой интерес участников вызвали сложные вопросы ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — возможности ранней диагностики, основы персонализированного подхода к выбору терапии, пути улучшения выполнения пациентами рекомендаций врача, особенности различных устройств доставки ингаляционных препаратов. Активная дискуссия проходила по поводу позиции препаратов разных фармакологических классов в современных схемах терапии ХОБЛ.

В рамках Конгресса прошел симпозиум «Терапия хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): практика, основанная на доказательствах». Симпозиум проходил под председательством заведующего кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России профессора *А.И.Синопольникова* и медицинского руководителя глобального респираторного подразделения компании ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» (GSK) д-ра *Адама Хоккинса* (Великобритания). Финансовую поддержку симпозиума осуществляла компания GSK. Обозначая глобальные проблемы в лечении пациентов с ХОБЛ, д-р Хоккинс отметил, что существующие клинические рекомендации (GOLD, 2011–2016) ставят перед врачом дилемму, предлагая одни и те же варианты терапии больных с совершенно разным течением заболевания. Подобный вопрос возникает при лечении пациентов, относящихся к группам высокого риска (C и D) по классификации GOLD.

Для наглядности представлены 2 клинических наблюдения, каждое из которых можно отнести к группе высокого риска обострений и ускоренного прогрессирования заболевания. В первом случае у относительно молодого пациента с выявленными умеренными спирометрическими нарушениями (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после ингаляции бронхолитического препарата — 64 %_{долж.}) и жалобами на одышку легкой степе-

ни (1 балл по шкале mMRC)) отмечены повторные обострения ХОБЛ; больной госпитализирован по поводу такого обострения несколько месяцев назад. Другой пациент — пожилой человек с тяжелой степенью ограничения воздушного потока (ОФВ₁ — 32 %_{долж.}) и одышкой при минимальных физических нагрузках, но без обострений в течение последнего года наблюдения. Для обоих пациентов в клинических рекомендациях предложен выбор препаратов 2 фармакологических классов:

- ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА);
- длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП).

Очевидно, что в данной ситуации необходим взвешенный, персонализированный подход к терапии.

Еще одна общая для ХОБЛ и многих других заболеваний проблема связана с тем, что действующие клинические рекомендации опираются на результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) лекарственных препаратов, многие из которых выполнялись для регистрационных целей. Насколько пациенты, обычно включаемые в эти исследования, соответствуют общей популяции? В исследовании *K.Herland et al.* (2005) [1] с участием больных обструктивными заболеваниями легких ($n = 870$), посещавших медицинские учреждения, обнаружены неожиданные факты: например лишь у 5,4 % из общего числа больных бронхиальной астмой (БА) отмечено соответствие стандартным критериям включения в РКИ:

- отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний;
- уровень ОФВ₁ — 50–85 %_{долж.};
- обратимость ОФВ₁ при проведении пробы с бронхолитическим препаратом ≥ 12 % на момент рандомизации или в течение последнего года;
- курение < 10 пачко-лет.

При использовании дополнительных критериев (наличие явных симптомов и регулярное использование иГКС) число таких больных снижалось до

3,3 %. Среди пациентов с ХОБЛ таким критериям, как $ОФВ_1 < 70 \%_{\text{долж.}}$, стаж курения > 15 пачко-лет и отсутствие атопии отвечали только 17 %. Установлено, что рекомендации, основанные на доказательствах, базируются на результатах, полученных в ограниченной и тщательно отобранной группе пациентов [2, 3], при этом органам, принимающим решения в сфере здравоохранения, требуются данные, максимально соответствующие условиям повседневной клинической практики [4].

Еще одной особенностью РКИ является строгий контроль приверженности пациентов проводимой терапии. По данным 4 РКИ [5–8], выполненных у больных обструктивными заболеваниями легких, приверженность терапии составляла около 80 %. Однако в 6 исследованиях в условиях реальной клинической практики [9–14] показан другой результат: лишь 10–50 % «обычных» пациентов применяли назначенный препарат так, как предписано врачом. Таким образом, при всей важности данных об эффективности препаратов, которые получены в ходе РКИ, должен быть оценен их эффект и в общей популяции пациентов с учетом влияния совокупных факторов. В подобном случае имеет смысл говорить о результативности лечения.

Д-р Хокинс представил в своем докладе данные Солфордского исследования легких, опубликованные в сентябре 2016 г. [15]. Это первое клиническое исследование нового типа, начатое до регистрации лекарственного препарата, но в широкой популяции пациентов и в условиях, максимально близких к рутинной медицинской практике. Целью Солфордского исследования явилось изучение результативности и безопасности нового препарата вилантерол / флутиказона фураат (ВИ / ФФ) 22 / 92 мкг (Релвар Эллипта®) у больных ХОБЛ в сравнении с обычно назначаемой стандартной терапией. Солфордское исследование подготовлено при сотрудничестве многих региональных и национальных заинтересованных сторон, включая компанию GSK, Национальное агентство по регулированию лекарственных средств и продуктов для здравоохранения Великобритании (MHRA), Британский национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE), Национальный институт исследований в области здравоохранения (NIHR), академические институты, амбулаторные и стационарные медицинские учреждения.

При сохранении научной строгости, присущей РКИ (проспективное интервенционное рандомизированное с контрольной группой), в Солфордское исследование с минимальными критериями исключения включена большая часть больных ХОБЛ округа Солфорд и Южный Манчестер. Участниками Солфордского исследования ($n = 2\,799$) являлись больные в возрасте 40 лет и старше, которые перенесли ≥ 1 обострения ХОБЛ в течение последних 3 лет и получали постоянную поддерживающую терапию ингаляционными препаратами. В качестве терапии назначались не менее 1 бронходилататора длительного действия, или иГКС в возможной ком-

бинации с ДДБА или ДДАХП, или тройная комбинация (иГКС + ДДБА + ДДАХП). Следует отметить, что монотерапия иГКС не предусмотрена современными клиническими рекомендациями по лечению ХОБЛ; тем не менее выяснилось, что отдельные больные получали данный вид терапии. Включению в исследование это не препятствовало. Отсутствовали ограничения, связанные с интенсивностью курения, наличием диагноза БА или спирометрическими критериями. Единственными критериями исключения являлись обострение, перенесенное в течение последних 2 нед., постоянный прием пероральных ГКС и неблагоприятный прогноз заболевания с высоким риском летального исхода в течение 12 мес.

Группы сравнения были сопоставимы по выраженности бронхиальной обструкции, статусу активного курения, возрасту, полу, выраженности симптомов, оцененных при помощи САТ (COPD Assessment Test), а также сопутствующим заболеваниям. Все больные были разделены на подгруппы (стратифицированы) в зависимости от объема ранее проводившейся терапии; 12 % из них до включения в исследование получали ДДБА, ДДАХП или комбинацию 2 бронхолитических препаратов; 34 % – иГКС ± ДДБА или ДДАХП (119 (5,2 %) больных получали иГКС в качестве монотерапии); 54 % получали тройную терапию, включавшую иГКС + ДДБА + ДДАХП.

У больных, ранее получавших тройную терапию, в случае рандомизации в группу ВИ / ФФ терапия ДДАХП сохранялась. Если, по мнению лечащего врача, применение ВИ / ФФ или любой комбинации иГКС / ДДБА в группе стандартной терапии оказывалось недостаточно эффективным, то ДДАХП добавлялись к терапии в ходе исследования.

У 2 269 (81 %) больных общей выборки с ≥ 1 среднетяжелым или тяжелым обострением в течение последнего года проспективно оценивалась частота среднетяжелых и тяжелых обострений на протяжении 12 мес. Во всей популяции исследования анализировались такие показатели, как время до 1-го обострения ХОБЛ, частота контактов с учреждениями здравоохранения в течение 1 года, изменение показателей САТ и Европейского вопросника по оценке качества жизни (EQ-5D), а также безопасность терапии.

Для сохранения максимального соответствия реальным условиям на 1-м визите пациенты лишь знакомились с условиями участия в исследовании и подписывали информированное согласие. В течение последующих 2 мес. на очередном плановом визите в соответствии с рандомизацией им назначался ВИ / ФФ или продолжалось лечение на усмотрение врача. Вне зависимости от назначенной терапии членами исследовательской группы проводился инструктаж пациентов по технике ингаляции и режиму применения препаратов; также была собрана базовая информация и проведена оценка при помощи САТ, вопросника EQ-5D и показателей спирометрии.

Временными точками для сбора информации о безопасности терапии явились 3, 6 и 9-й месяцы. Если по достижении индексной даты выяснялось, что пациент не обращался к врачу в течение послед-

них 8 нед., члены исследовательской группы связывались с ним по телефону для получения данных о нежелательных явлениях. Никакой коррекции лечения при этом не проводилось. Кроме того, мониторинг нежелательных явлений, а также контактов пациента с лечебными учреждениями выполнялся непрерывно при помощи электронной системы учета обращений в амбулаторные и стационарные медицинские учреждения. Окончательная оценка исходов со стороны пациентов (сбор информации и заполнение вопросников) проводилась через 12 мес.

По результатам исследования показано, что в сравнении со стандартной терапией при применении ВИ / ФФ в дозе 22 / 92 мкг 1 раз в сутки в ингаляторе Эллипта® количество среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ снижалось на 8,4 % среди больных хотя бы с 1 подобным обострением в течение последнего года. По результатам анализа подгруппы больных, прежняя терапия которых включала иГКС / ДДБА 2 раза в сутки $\pm$ ДДАХП, показано, что при переходе на ВИ / ФФ $\pm$ ДДАХП число обострений уменьшилось на 8 %, а NNT (*number needed to treat*) составило 6,25 — это означало, что применение ВИ / ФФ в течение 12 мес. помогало предотвратить 1 случай обострения для каждого 7 пациентов, ранее получавших иГКС / ДДБА 2 раза в день. В группе ВИ / ФФ у достоверно большей части пациентов отмечен ответ на лечение (снижение суммы баллов по CAT $\geq$ 2). По результатам вопросника EQ-5D достоверных различий не наблюдалось.

Частота серьезных нежелательных явлений в ходе терапии была одинаковой в обеих группах, при этом не отмечалось различий и в частоте пневмонии, которая расценивалась исследователями как «нежелательное явление особого интереса».

Не отмечалось достоверной разницы между группами по времени до развития 1-го среднетяжелого / тяжелого обострения, частоте тяжелых обострений или времени до 1-го тяжелого обострения, а также в средней частоте обращений за медицинской помощью в течение 1 года. В группе ВИ / ФФ частота амбулаторных обращений была на 12,3 % выше. На исходный вариант терапии были переведены 22 % пациентов, получавших ВИ / ФФ, но лишь у 4 % причиной этого послужил недостаточный контроль заболевания. Коррекция стандартной терапии потребовалась у 11 % больных, при этом у 8 % — вследствие недостаточного контроля.

Таким образом, в Солфордском исследовании продемонстрировано, что при использовании ВИ / ФФ в сравнении со стандартной терапией достоверно снижается частота обострений ХОБЛ. Одним из возможных объяснений этому может быть удобство однократного применения и связанное с этим лучшее соблюдение пациентами рекомендаций по лечению. Это 1-е рандомизированное исследование результативности, которое проводилось в условиях повседневной клинической практики, которое может создать прецедент для оценки методов лечения в будущем.

Перспективы развития персонализированного подхода к лечению больных ХОБЛ представлены в докладе научно-медицинского эксперта GSK, к. м. н. Д.А.Нагаткина, напомнившего результаты исследования ECLIPSE, в котором впервые показано, что особенности течения ХОБЛ — частота обострений, качество жизни, степень одышки по шкале mMRC и по результатам 6-минутного шагового теста имеют лишь частичную корреляцию с показателями ОФВ₁ [16]. Кроме того, в исследовании ECLIPSE выявлено, что частота обострений ХОБЛ относительно стабильна, а больные с частыми обострениями представляют собой отдельный фенотип. Полученные данные учтены при создании классификации GOLD (2011), включающей оценку течения ХОБЛ по выраженности симптомов и показателям риска в будущем [17].

Итоги опубликованного испанского исследования CHAIN (2014) [18] в значительной степени соответствовали результатам европейского исследования POPE*. Большинство больных отнесены к группам с выраженными симптомами ХОБЛ — В и D соответственно. При этом группы, которые характеризуются повышенным риском обострений (С и D), составили 44,3 %.

Какие варианты терапии могут быть предложены больным с частыми обострениями ХОБЛ? По результатам 2 независимых кохрейновских метаанализов продемонстрировано, что при терапии иГКС / ДДБА частота обострений снижается примерно на 25 % в сравнении с плацебо и монотерапией ДДБА. Положительный эффект комбинации в сравнении с монотерапией ДДБА отмечен в ходе анализа 9 РКИ ($n \approx 10\,000$), при этом разницы между исследованиями с применением салметерола / флутиказона пропionato (5 РКИ) и будесонида / формотерола (4 РКИ) не наблюдалось [19].

В рамках еще одного кохрейновского метаанализа рассматривалась эффективность иГКС / ДДБА в отношении профилактики обострений ХОБЛ в сравнении с монотерапией иГКС. При использовании комбинации в сравнении с иГКС риск обострения снижался на 13 %, а в сравнении с ДДБА — на 24 %. Таким образом, в снижение частоты обострений иГКС вносят больший вклад, чем ДДБА [20]. Это подтверждено и в исследовании по применению комбинации ВИ / ФФ (Релвар Эллипта®), на фоне применения которой у больных ХОБЛ отмечалось на 30 % меньше обострений, чем при монотерапии ДДБА вилантеролом [21].

Применение иГКС / ДДБА при ХОБЛ сопровождается увеличением частоты такого осложнения, как пневмония [21–24]. Комитетом по оценке рисков в сфере фармаконадзора Европейской медицинской ассоциации (2016) опубликован пресс-релиз, где подтверждалось увеличение риска пневмонии на фоне иГКС-содержащих режимов терапии ХОБЛ, но подчеркивалось, что преимущества иГКС при

* Tkacova R. et al. [PA556] Pharmacotherapy of COPD in Central and Eastern Europe — The POPE study. Poster presented at American Thoracic Society Congress, 13–18 May 2016, San-Francisco, USA.

лечении ХОБЛ по-прежнему перевешивают риск. При этом сделано заявление об отсутствии убедительных доказательств в пользу существования различий по риску развития пневмонии между разными продуктами. Пневмонию можно считать побочным эффектом, присущим всем препаратам данной фармакологической группы.

Производителям рекомендовано обновить информацию о продукте, содержащуюся в инструкциях по их медицинскому применению. По утверждению Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора Европейской медицинской ассоциации, оснований вносить изменения в рекомендации по использованию иГКС в лечении ХОБЛ нет, но врачи и пациенты должны сохранять настороженность в отношении возможных симптомов развития заболевания [25].

В последнее время при решении вопроса о выборе иГКС-содержащей терапии у больных ХОБЛ обсуждается значение такого биомаркера, как эозинофилия периферической крови [26–28]. В исследовании WISDOM, в котором изучалось влияние отмены иГКС на частоту среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ у больных, получавших тройную терапию, показано, что частота обострений после отмены иГКС не нарастала, хотя в группе отмены иГКС отмечалось достоверное снижение ОФВ₁ и ухудшение качества жизни пациентов в конце исследования. Когда больные были разделены на подгруппы в зависимости от уровня эозинофилии крови в начале исследования (до назначения тройной терапии), оказалось, что при исходном содержании эозинофилов крови $\geq 2\%$ частота обострений после отмены иГКС достоверно увеличивалась на 22 %, а при содержании эозинофилов $\geq 4\%$ – на 63 % [29]. Похожие результаты получены и в исследовании ВИ / ФФ (Релвар Эллипта®), когда у пациентов с эозинофилией периферической крови > 150 кл. / мл снижение частоты обострений ХОБЛ оказалось на 49 % более выраженным, чем в группе монотерапии вилантеролом [27].

Еще одним фактором, влияющим на выбор терапии при ХОБЛ, может быть выраженность одышки. В реальной практике большинство пациентов с ХОБЛ, несмотря на проводимую терапию, продолжают страдать от одышки. Выраженная одышка (≥ 2 балла по шкале mMRC) отмечается у $> 40\%$ амбулаторных больных [30]. Потребностям этой популяции может отвечать применение комбинации ДДБА и ДДАХП. Согласно GOLD, при использовании сочетания бронходилататоров различных фармакологических групп может быть улучшена эффективность и снижен риск побочных эффектов в сравнении с увеличением дозы 1 бронходилататора [17].

В России зарегистрировано несколько бронходилататоров двойного действия (ДДБА / ДДАХП), в ряде исследований показавших достоверное улучшение функции дыхания у пациентов с ХОБЛ в сравнении с тиотропия бромидом [31–33]. Это улучшение особенно выражено у больных, ранее не получавших поддерживающей терапии. Так, в исследовании комбинации вилантерола / умеклидиния бромида (Аноро Эллипта®) разница с тиотропием по

среднему изменению конечного ОФВ₁ от исходного значения составила 146 мл у пациентов, не получавших лечения, и 95 мл – в общей группе [34]. Учитывая подобные данные, ряд экспертов предлагают начинать лечение ХОБЛ у больных с выраженной одышкой сразу с комбинаций длительно действующих бронхолитических препаратов [34, 35].

Одним из ведущих мировых экспертов Альваром Агусте (*Alvar Agusti*) предложена концепция развития представлений о лечении ХОБЛ [36]. До 2011 г. в рекомендациях GOLD предлагался единый подход для всех пациентов, и решение о выборе терапии основывалось исключительно на показателях ОФВ₁. С 2011 г. до настоящего времени GOLD рекомендуется стратифицированный подход, в котором при выборе варианта поддерживающей терапии ХОБЛ учитываются не только ОФВ₁, но и показатели риска обострений, а также симптомы.

Согласно предположению Альвара Агусте, в будущем лечение ХОБЛ станет в большей степени персонализированным, и решение вопроса о выборе тактики будет основано на серии характеристик заболевания, которые могут предоставить дополнительную клинически значимую информацию. По его мнению, в дополнение к ОФВ₁ и показателям риска обострений и выраженности симптомов, панель оценки этих характеристик должна включать ряд дополнительных параметров – биомаркеры (количество эозинофилов периферической крови), уровень активности (определяемый по тестам переносимости физической нагрузки), скорость снижения ОФВ₁ с течением времени, соотношение емкость вдоха / остаточная емкость легких и т. д. Подобный подход наилучшим образом позволит обеспечить выбор правильного варианта лечения для каждого пациента.

Публикация осуществлена при финансовой поддержке ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг». Все права защищены.
The article is supported by GlaxoSmithKline Trading.
All rights reserved.
RU/CPD/0014/16 08.12.2016

Литература / References

1. Herland K., Akselsen J.P., Skjónsborg O.H. et al. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir. Med.* 2005; 99: 11–19.
2. Treweek S., Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*. 2009; 10: 37.
3. Godwin M., Ruhland L., Casson I. et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med. Res. Methodol.* 2003; 3: 28.
4. ABPI. The Vision for Real World Data – Harnessing the opportunities in the UK. White Paper, September 2011. URL: <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/industry/Documents/Vision-for-Real-World-Data.pdf> (дата обращения 02.12.16).
5. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
6. Busse W.W., Shailen R.S., Somerville L. et al. Comparison of adjustable- and fixed-dose budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler and fixed-dose fluticasone propi-

- onate/salmeterol dry powder inhaler in asthma patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (6): 1407–1414. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.019.
7. Vestbo J., Anderson J.A., Calverley P.M.A. et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 2009; 64: 939–943.
8. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G. et al. Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group: beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 682–689.
9. Breekveldt-Postma N.S., Koerselman J., Erkens J.A. et al. Treatment with inhaled corticosteroids in asthma is too often discontinued. *Pharmacoevidiol. Drug Saf.* 2008; 17: 411–422.
10. Janson C., de Marco R., Accordini S. et al. Changes in the use of anti-asthmatic medication in an international cohort. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1047–1055.
11. Adams R.J., Fuhlbrigge A., Guilbert T. et al. Inadequate use of asthma medication in the United States: Results of the asthma in America national population survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 58–64.
12. Ställberg B., Nystrom K.U., Olsson P. et al. Living with asthma in Sweden – the ALMA study. *Respir. Med.* 2003; 97: 835–843.
13. de Marco R., Cazzoletti L., Cerveri I. et al. Are the asthma guideline goals achieved in daily practice? A population-based study on treatment adequacy and the control of asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005; 138: 225–234.
14. Corrigan C.J. Asthma therapy: there are guidelines, and then there is real life. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20: 13–14.
15. Vestbo J., Leather D., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate–vilanterol for COPD in clinical practice. *N. Eng. J. Med.* 2016; 375: 1253–1260.
16. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11: 122.
17. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD, 2016. URL: www.goldcopd.com
18. Casanova C., Marin J.M., Martinez-Gonzalez C. et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment. *Respir. Res.* 2014; 15: 3–12.
19. 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.
20. Nannini L.J., Poole P., Milan S.J. et al. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 8: CD006826.
21. 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: 210–223.
22. Sharafkhaneh A., South J.G., Goldman M. et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir. Med.* 2012; 106: 257–268.
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. Kardos P., Wencker M., Glaab T. et al. 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.
25. EMA completes review of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. EMA/488280/2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Inhaled_corticosteroids_Article_31/European_Commission_final_decision/WC500210489.pdf
26. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood Eosinophils: A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 523–525.
27. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 435–442.
28. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 7: 118–125.
29. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F.M. et al. 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: 390–398.
30. Müllerová H., Lu C., Li H. et al. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE.* 2014; 9 (1): e85540.
31. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 869–871.
32. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 1484–1494.
33. Maleki-Yazdi M.R., Kaelin T., Richard N. et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir. Med.* 2014; 108: 1752–1760.
34. Maleki-Yazdi M.R., Singh D., Anzueto A. et al. Assessing short-term deterioration in maintenance-naïve patients with COPD receiving umeclidinium/vilanterol and tiotropium: a pooled analysis of three randomized trials. *Adv. Ther.* 2017; 33: 2188–2199. Epub. Oct. 28, 2016.
35. Calzetta L., Matera M.G., Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 761:168–173.
36. Agusti A. The path to personalized medicine in COPD. *Thorax.* 2014; 69: 857–864.

Поступила 09.11.16

УДК 616.2(063)

Received November 09, 2016

UDC 616.2(063)

Информация об авторе

Барabanова 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

Author information

Barabanova Ekaterina Nikolaevna, PhD, Manager on Medical and Scientific Communication, GlaxoSmithKline Trading PLC; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com

Итоги совещания Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Терапия»

The Specialized Therapy Committee of Healthcare Ministry of Russian Federation meeting results

18 октября 2016 г. в Москве в рамках XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания состоялось совещание Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Терапия» под председательством главного внештатного специалиста терапевта-пульмонолога Министерства здравоохранения Российской Федерации, директора ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, председателя правления РРО академика РАН Александра Григорьевича Чучалина.

Открывая совещание, председатель Профильной комиссии Минздрава России по специальности «Терапия» А.Г.Чучалин в своем приветственном выступлении отметил, что основными задачами совещания являются анализ результатов мероприятий по снижению заболеваемости и смертности взрослого населения России от болезней органов дыхания в 2015–2016 гг. и формирование алгоритма работы терапевтической службы РФ на период 2016–2017 гг.

В повестку дня были включены следующие вопросы:

- Эпидемиологическая ситуация в стране и прогноз на 2016–2017 гг. Выполнение планов вакцинации в осенний период 2016 г.
- Организация оказания медицинской помощи и внедрение современного порядка ведения пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией.
- Тактика врача-терапевта в диагностике и лечении больных с инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей, микозами.
- Обсуждение проекта Профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)».

В работе совещания приняли участие главные внештатные специалисты терапевты-пульмонологи органов государственной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья, главные внештатные специалисты терапевты-пульмонологи Минздрава России в федеральных округах, ведущие специалисты терапевтического профиля медицинских учреждений Российской Федерации.

Первый доклад «Эпидемиология и профилактика острых респираторных вирусных инфекций; подготовка к сезону: осень 2016 г. — зима 2017 г.» представлен заместителем начальника Управления эпидемиологического надзора Роспотребнадзора д. м. н. **Ю.В.Деминой**. В своем выступлении Ю.В.Демина отметила, что заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) ежегодно составляет > 90 % всех регистрируемых случаев инфекций, при этом 45–60 % из ≤ 30 млн больных ОРВИ — дети. Показано, что экономический ущерб составляет > 80 % всех потерь, наносимых инфекционными болезнями. Число летальных исходов от наиболее частых последствий и осложнений гриппозной инфекции (в т. ч. сердечно-сосудистых заболеваний) возрастает после каждой эпидемии.

По данным Роспотребнадзора, в 2015 г. от гриппа привиты около 45 млн человек — 31,3 % населения Российской Федерации. Тем не менее в эпидемический процесс сезона 2015–2016 гг. были вовлечены

все возрастные группы населения. Отмечен существенный рост числа госпитализированных — около 46–47 тыс. человек.

Организация оказания медицинской помощи и ведение пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией

Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в 2015 г. в России составила 337,09 на 100 тыс. населения, тогда как за 9 мес. 2016 г. данный показатель повысился на 21,7 % (301,6 на 100 тыс.).

При комплексной этиологической расшифровке очагов ВП удельный вес ассоциаций микроорганизмов составил 57,9 %. При этом доминирующим патогеном, обнаруживаемым разными методами в материале, полученном от больных в 84,2 % очагов ВП, явилась *Mycoplasma pneumoniae*. Наиболее часто ассоциации микоплазмы составляли именно со *Streptococcus pneumoniae* (7 (43,8 %) из 16 очагов *M. pneumoniae*). В 2015 г. в 50,0 % материала, полученного от больных, выделены несколько патогенов (аденови-

русы, *M. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* и *Streptococcus spp.*); *M. pneumoniae* — в 2 (12,5 %) очагах инфекции, *S. pneumoniae* — в 3 (18,8 %).

Основные направления работы при подготовке к эпидемическому сезону 2016–2017 гг.

На основании Приказа Минздрава России от 21.03.14 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинация против пневмококковой инфекции проводится 2-кратно всем детям в 2 и 4,5 мес. с ревакцинацией в 15 мес.; против гемофильной инфекции в группах риска — 3-кратно: в 3; 4,5 и 6 мес. с ревакцинацией в 18 мес.

На 2016 г. в целом по стране запланировано вакцинировать против пневмококковой инфекции 2 115 159 человек, что выше объемов планирования в 2015 г. на 29,6 %.

Мероприятия по подготовке к эпидемическому подъему заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезоне 2016–2017 гг. проводятся в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 03.06.16 № 70 «О мероприятиях по профилактике гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2016–2017 гг.».

На эпидемический сезон 2016–2017 гг. для стран Северного полушария Всемирной организацией здравоохранения рекомендован следующий штаммовый состав противогриппозных вакцин:

- А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09-подобный вирус;
- А/Гонконг/4801/2014 (H3N2)-подобный вирус;
- В/Брисбен/60/2008-подобный вирус.

Эпидемический подъем заболеваемости гриппом в России предполагается с III декады января 2017 г., прогнозируется эпидемия смешанной этиологии средней интенсивности. Предполагается циркуляция всех 3 актуальных вирусов гриппа с преобладанием вируса гриппа А(H3N2).

Среди направлений работы по подготовке к эпидемическому сезону 2016–2017 гг. выделены следующие:

- достижение охвата населения прививками против гриппа ≥ 40 % общей численности, максимальный охват прививками лиц из групп риска;
- проведение своевременной системной информационной работы с населением о мерах профилактики гриппа и ОРВИ, преимуществах иммунопрофилактики гриппа;
- готовность медицинских организаций и подготовка медицинских работников по оказанию помощи больным гриппом, ОРВИ, ВП;
- обеспечение качества диагностического и лечебного алгоритма ведения больных гриппом;
- коррекция действующих методических документов.

Проблемы организации лечения пациентов с тяжелой пневмонией выделены в докладе главного врача КГБУЗ «Краевая клиническая больница»

Е.Е.Корчагина «Организация противоэпидемических и лечебных мероприятий в эпидемический сезон гриппа на территории региона. Мониторинг тяжелых пневмоний». Представлены нормативная база и порядок подготовки к эпидемическому подъему заболеваемости гриппом, ВП и ОРВИ в регионе. Сформулированы следующие особенности течения вирусной пневмонии, определяющие сложность оказания своевременной и эффективной помощи больным: несоответствие клинической картины тяжести имеющегося повреждения; быстрое развитие тяжелых дыхательных нарушений; отсутствие естественного иммунитета к актуальному в текущем году штамму вируса гриппа у населения; отсутствие возможности быстрого вирусологического исследования. Продемонстрирован пример работы в Красноярском крае Региональной системы мониторинга больных ВП. Результатами работы системы мониторинга можно считать упорядочение оказания помощи, раннюю оценку объективного статуса, своевременный перевод на искусственную вентиляцию легких пациентов с тяжелыми пневмониями, корректную маршрутизацию, перевод всех беременных «на себя» (т. е. в зону компетенции КГБУЗ «Краевая клиническая больница»), поддержка районных врачей.

В докладе «Опыт вакцинации против пневмококковой инфекции в Красноярском крае» главного внештатного специалиста терапевта-пульмонолога Минздрава России в Сибирском федеральном округе профессора ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России **И.В.Демко** представлены итоги вакцинации населения Красноярского края 2015–2016 гг. 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной «Превенар» (ПКВ-13), в т. ч. в сочетании с противогриппозной, а также 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо-23».

При анализе результатов вакцинации против пневмококковой инфекции в Красноярском крае убедительно продемонстрирована необходимость обязательного мониторинга качества оказания медицинской помощи лицам из групп риска; продолжения программы вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции и гриппа среди групп риска; иммунизации пациентов групп риска конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ-13); организации одномоментной иммунизации противогриппозной и противопневмококковой вакцинами в осенний период.

Тема сообщения заведующего кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России профессора **А.И.Синопальникова** — «Современные алгоритмы лечения больных внебольничной пневмонией». В докладе подробно представлены актуальные алгоритмы диагностики, лечения и ведения пациента с ВП; критерии тяжести заболевания; проведена сравнительная оценка информативности и удобства используемых шкал оценки тяжести пневмонии. Приведен алгоритм действий врача при

лечении ВП, не отвечающей на терапию. Предложены правила ведения больных тяжелой ВП в стационаре и «инструменты» оптимизации исходов.

Заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России профессор **В.М.Свиштушкин** в своем докладе «Рекомендации по ведению больных инфекционными заболеваниями ЛОР-органов» подчеркнул актуальность проблемы риносинусита при гриппе и ОРВИ. В его докладе отражены новые аспекты в классификации острого риносинусита. Представлены анализ клинической картины у больных с лабораторно подтвержденным гриппом A(H1N1)pdm, стратегия и тактика рациональной антибактериальной терапии синуситов в амбулаторной практике, подходы к преодолению полирезистентности возбудителей, показания к направлению больного на консультацию / лечение к ЛОР-врачу.

Обобщены подходы к диагностике и лечению ангины вирусной и бактериальной этиологии, сформулированы показания к привлечению профильного специалиста.

В докладе заведующего кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Минздрава России профессора **Н.Н.Климко** «Вопросы микологии в клинической практике врача-терапевта» освещены вопросы клинической и лабораторной диагностики микоза в практике врача-терапевта, представлены алгоритмы лечения больного аспергиллезом.

Обсуждение Профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)»

Проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор **С.В.Недогода** представил сообщение «Профессиональный стандарт «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)».

Отмечено, что под профессиональным стандартом понимается характеристика квалификации, необходимой работнику для осуществления определенного вида профессиональной деятельности, а под квалификацией — уровень знаний, умений, профессиональных навыков и опыта работы работника. Под термином «Профессиональный стандарт» также подразумевается методический документ, в котором описаны характеристики знаний, умений, профессиональных навыков и опыта врача, необходимых ему для осуществления профессиональной деятельности и мотивирующий специалиста к профессиональному росту, в т. ч. в рамках дальнейшего непрерывного образования.

В докладе отражены этапы подготовки проекта профессионального стандарта:

- формирование рабочей (экспертной) группы, в состав которой вошли эксперты, обладающие практическим опытом работы в структуре амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения и организации здравоохранения, обла-

дающие опытом разработки образовательных программ дополнительного профессионального образования для данной категории работников;

- проведение анализа состояния и перспектив развития вида профессиональной деятельности с учетом отечественных и международных тенденций;
- проведение анализа нормативной, методической, учебной, технологической документации по виду профессиональной деятельности и отдельным трудовым функциям в этой области;

Профессиональные стандарты имеют важное практическое значение для работодателей — при формировании кадровой политики, организаций профессионального образования, разработке профессиональных образовательных программ, в т. ч. федеральных государственных стандартов профессионального образования в установленном порядке.

В докладе представлено также нормативно-правовое обеспечение профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)». Подробно изложены структура документа и смысловое наполнение его структурных элементов.

На этапе подготовки совещания проект Профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» был направлен всем членам профильной комиссии Минздрава России по специальности «Терапия». Замечания и предложения, сделанные главными специалистами-терапевтами органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья, в систематизированной и обобщенной форме представлены в докладе заместителя председателя профильной комиссии Минздрава России по специальности «Терапия», главного внештатного специалиста терапевта-пульмонолога Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе РФ, президента ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Минздрава России академика РАН **В.И.Мазурова** «Профессиональный стандарт "Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)": точка зрения терапевта».

На основании проведенного анализа сделано заключение, что в обсуждаемом документе отражены все необходимые трудовые функции. Каждая трудовая функция представлена трудовыми действиями, необходимыми умениями и знаниями, соответствующими профилю стандарта и достаточными для осуществления врачом-лечебником профессиональной деятельности на должности врача-терапевта участкового.

В обсуждении проекта Профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» приняли участие члены Профильной комиссии.

Председатель профильной комиссии Минздрава России по специальности «Терапия» академик РАН **А.Г.Чучалин** отметил, что представленный к обсуждению проект является базовым при аккредитации выпускников медицинских вузов по оказанию первичной медико-санитарной помощи. С учетом сделанных ранее замечаний представленный документ соответствует требованиям. Очень важно дополнить

раздел «Необходимые знания» требованием о знании клинических рекомендаций (протоколов лечения). При подготовке врачей-лечебников для работы на должности врача-терапевта участкового требуются коррекция программ выпускающей терапевтической кафедры, дополнительные часы по специальности «Поликлиническая терапия». С учетом важности первичного звена здравоохранения, которое пополнят выпускники, аккредитованные по данному профессиональному стандарту, представляется целесообразным возобновить практику обучения студентов VI курса в субординатуре. Особо отмечено, что образование в субординатуре должно быть проблемно-ориентированным, необходимо также сформировать актуальную модель врача-терапевта участкового, при этом потребуются новые учебные материалы.

Профессор **В.А.Невзорова** — главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе РФ, директор института терапии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» — сообщила о создании в целях преемственности обучения на базе ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Института терапии. При этом программа обучения студентов оптимизирована по специальности «Внутренние болезни» путем создания единой сквозной программы для терапевтических кафедр. В настоящее время опыт работы в такой структуре накапливается, что в будущем позволит дать рекомендации по реорганизации педагогического процесса.

Главный специалист терапевт-пульмонолог Тюменской области, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» профессор **О.И.Фролова** предложила изменить название стандарта на «Врач первичного звена», а наименования занимаемых должностей — на «Врач-терапевт участковый», «Врач отделения профилактической помощи», «Врач неотложной помощи поликлинического учреждения».

Профессор **С.В.Колбасников** — главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России в Центральном федеральном округе РФ, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ФПДО ФГБОУ ВО «Тверская медицинская академия», поддержав в целом представленный документ и сделанные замечания, заметил, что профессиональный стандарт должен быть нацелен на профилактическую работу участкового терапевта. Важная его часть — оказание экстренной помощи и курация больных с основными нозологиями. В медицинских вузах целесообразно обсудить введение субординатуры. Для подготовки студента к аккредитации по данному стандарту необходим учебник, построенный по принципу проблемной ориентации.

Главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России в Северо-Кавказском

федеральном округе РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «Дагестанская государственная медицинская академия» профессор **К.А.Масуев** поддерживает представленный профессиональный стандарт и согласен с замечаниями. Отмечено, что на сегодняшний день 80 % необходимых практических навыков врач получает в интернатуре, а изменения в структуре подготовки врача, ликвидация интернатуры актуализируют необходимость введения субординатуры на VI курсе.

По результатам совещания вынесено следующее постановление:

1. Всем региональным терапевтическим службам усилить контроль и проводить постоянный мониторинг вакцинации лиц, обучающихся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования; взрослых, работающих по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы); беременных; взрослых старше 60 лет; лиц, подлежащих призыву на военную службу; лиц с сердечно-сосудистыми и хроническими заболеваниями, в т. ч. легких; метаболическими нарушениями и ожирением (осень 2016).
2. Главным специалистам терапевтам-пульмонологам в кратчайший срок провести актуализацию федеральных клинических рекомендаций (протоколов лечения) пациентов с тяжелой пневмонией применительно к условиям каждого субъекта РФ. Внедрить на всех этапах оказания медицинской помощи почасовой алгоритм ведения больного пневмонией.
3. Признать проект профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» соответствующим требованиям, предъявляемым к профессиональным стандартам. Документ содержит все необходимые трудовые функции, представленные корректными трудовыми действиями, необходимыми умениями и необходимыми знаниями, соответствующими профилю стандарта и достаточными для осуществления врачом-лечебником профессиональной деятельности на должности врача-терапевта участкового. Членами профильной комиссии внесен ряд замечаний, которые необходимо учесть в конечном варианте документа.
4. С учетом важной роли первичного звена здравоохранения, которое пополняют выпускники, аккредитованные по данному профессиональному стандарту, представляется целесообразным рассмотреть вопрос об организации обучения студентов VI курса в субординатуре, построенной на принципе проблемно-ориентированного образования.

*Материал представлен секретарем Профильной комиссии Минздрава России по специальности «Терапия»
О.И.Терещенко*

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Первая и единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей* и взрослых

* от 2 месяцев

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.

НАЗНАЧЕНИЕ: Профилактика пневмококковых заболеваний, включая инвазивные инфекции (в том числе менингит, бактериемию, сепсис), пневмонии и средние отиты, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
– Повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
– Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутривенно и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2 мес-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяца независимо от массы тела ребенка с интервалом 1 месяц между дозами. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 были подтверждены для пожилых пациентов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Петензии потребителей направлять по адресу:

- Представительство корпорации Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн, 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1
Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1
Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

На правах рекламы
WRUPRAMO15025

ООО «Пфайзер», Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



О ЧЕМ
ВАШ
ПАЦИЕНТ

УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®

СИЛА ДВУХ КОМПОНЕНТОВ

открой новую главу терапии ХОБЛ



Эффективно снижает одышку¹
Обеспечивает стойкий бронходилатационный эффект²
Увеличивает повседневную активность¹
Снижает частоту обострений²
Высокий профиль безопасности^{2,3}

**ИЗВЕСТНЫЕ
В КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ
МОНОКОМПОНЕНТЫ³**

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

Показания

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

Противопоказания

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

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

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата Ультибро® Бризхалер® составляет 110 мкг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки.

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

Применение у пациентов с нарушением функции почек

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

Применение у пациентов с нарушением функции печени

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

Применение у пациентов старше 75 лет.

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

Способ применения

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

Противопоказания

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

агонистами бета2-адренорецепторов или длительно действующими блокаторами М-холинорецепторов. • Бронхиальная астма: не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая суицид смерти, связанной с бронхиальной астмой. *Препарат не предназначен для неотложной терапии: не следует применять в качестве средства неотложной терапии. *Гиперчувствительность: в случае развития реакций гиперчувствительности, препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. *Парадоксальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма, препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. *Антихолинэргические эффекты, обусловленные гликопирроном: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи. *Сердечно-сосудистые и системные эффекты бета2-адреномиметиков: подобно другим бета2-адреномиметикам, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматики, изменениями на ЭКГ. *Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией), у пациентов с суворочными расстройствами или гипотонией; у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета2-адреномиметиков. *Пациенты с тяжелым нарушением функции почек: у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. *Гипотония: при применении бета2-адреномиметиков бета2-адреномиметики могут вызывать значимую гипотонию у некоторых пациентов, способную приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов с тяжелой ХОБЛ, гипотония может потенцироваться гипотонией в одновременном лечении препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию нарушений ритма сердца. *Гипергликемия: при применении бета2-адреномиметиков: отмечены клинически значимые изменения концентрации глюкозы в крови (4.1%) при применении в рекомендуемой дозе по сравнению с плацебо (2.5%). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. Пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют.

Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; применение препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

Влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности или другие исследования у животных не выявили негативного или потенциально отрицательного влияния препарата на фертильность у самок и самцов.

Влияние на родовую деятельность: индакатерол может замедлять процесс родов вследствие расслабляющего действия на гладкую мускулатуру матки.

Взаимодействие

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

Побочные действия

Побочные реакции при применении препарата Ультибро® Бризхалер®

*Нечастые (≥0.1, <1%) и потенциально серьезные: глаукома, гиперчувствительность, сахарный диабет и гипергликемия, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. *Очень частые (≥10%): инфекции верхних дыхательных путей. *Частые (≥1%, <10%): изжога/рефлюкс, инфекции мочевыводящих путей, синусит, ринит, головкружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, включая раздражение глотки, диспепсия, кариез зубов, мышечно-скелетная боль, лихорадка, боль в груди. *Нечастые (≥0.1, <1%): бессонница, парестезия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, сухость во рту, жидкий стул/сыпь, слабость мышц, мигрень, обструкция мочевого пузыря, включая задержку мочи, периферические отеки, повышенная утомляемость. *Частота неизвестна: ангионевротический отек. *О некоторых серьезных нежелательных явлениях, включая гиперчувствительность и ишемическую болезнь сердца, было сообщено как о побочных лекарственных реакциях для препарата Ультибро® Бризхалер® (0.1% по сравнению с 0.0% для плацебо и 0.4% по сравнению с 0.3% для плацебо, соответственно).

*У некоторых пациентов: инфекции мочевыводящих путей.

Дополнительные побочные реакции при применении: гликопиррония бромид или индакатерола в монотерапии

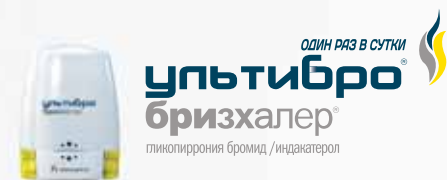
*С неизвестной частотой и потенциально серьезные: парадоксальный бронхоспазм. *С неизвестной частотой: гастроинтерит, боль в конечностях.

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Реклама

NOVARTIS

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



Симбикорт® Турбухалер® – препарат первой линии терапии пациентов с тяжелыми степенями тяжести ХОБЛ^{1,2}



**Жизнь становится лучше,
если правильные вещи вместе**



- Снижает частоту обострений у пациентов с ХОБЛ¹
- Улучшает переносимость физической нагрузки²
- Облегчает утренние симптомы³

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler)®

Регистрационный номер: ЛСР-002623/07. Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный. Показания к применению: бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и β_2 -адреностимуляторов короткого действия или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β_2 -адреностимуляторами длительного действия), ХОБЛ (симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ1 < 50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия). Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе. Детский возраст до 12-ти лет. С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, неконтролируемая гипотония, идиопатический гиперторгический субортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (приём формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала). Способ применения и дозы: Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта Турбухалера, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Бронхиальная астма. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. Дозу следует снизить до наименьшей, на фоне которой сохраняется оптимальный контроль симптомов бронхиальной астмы. После достижения оптимального контроля бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день, в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором длительного действия. ХОБЛ. Взрослые: 1 ингаляция Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта Турбухалера 320/9 мкг/доза пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол выводятся главным образом почками, при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедления скорости выведения препарата. Побочные действия: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β_2 -адреностимуляторов нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение, симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированный 320/9 мкг/доза, содержащий 60 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Calverley et al. ERI 2003; 22(6): 912-919. 2. Worth et al. Respir. Med. 2010; 104: 1450-1459. 3. Partridge M. R. et al. Ther. Adv. Respir. Dis. 2009; 3: 147-157. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированный) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение ЛСР-002623/07 от 07.09.2007 г.

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»
Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

SYM_838 501 011_21/07/2015

AstraZeneca



МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

ЗАЩИТА ОТ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ



ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

SPRU.SAPAS.16.09.008



Вакцины для защиты
от **20** инфекций



> **1,6** млрд
доз в год



> **500** млн
привитых в год



17 вакцин
в разработке

ДВОЙНОЙ УДАР ПО БОЛЕЗНИ



БРАМИТОБ
тобрамицин

- Стойкий эффект в лечении хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*³
- Самый высокий уровень доказательств в рекомендациях Американского и Европейского сообществ по лечению муковисцидоза^{1,2,3}
- Значимое улучшение качества жизни пациентов⁴

Брамитоб – раствор для ингаляций. 1 мл препарата содержит: активное вещество Тобрамицин 75 мг.
Показания: для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у больных с муковисцидозом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, детский возраст до 6 лет.

1. Flume PA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:957-969. 2. Mogayzel PJ et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr 1;187(7):680-9. 3. Smyth AR et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014 May;13 Suppl 1:S23-42. 4. Chuchalin A et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Paediatr Drugs. 2007;9 Suppl 1:21-31.

Chiesi
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези Фармасыютикалс»: 127015, Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13
БЦ «Фактория» Тел.: +7 495 967-12-12, факс: +7 495 967-12-11
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ГИАНЕБ®

- Эффективное муколитическое действие¹
- Лучшая переносимость по сравнению с гипертоническим раствором хлорида натрия^{2,3}
- Стерильность и полная готовность к использованию⁴
- Применяется у пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями органов дыхания: муковисцидозом и бронхоэктазами⁴

Гианеб – гипертонический стерильный раствор для ингаляций. В растворе для ингаляций Гианеб для распыления содержится 70 мг/мл натрия хлорида, 1 мг/мл гиалуроната натрия и дистиллированная вода.
Противопоказания: Гианеб противопоказан пациентам, у которых есть повышенная чувствительность к компонентам препарата.

1. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD001506. 2. Buonpensiero P et al. Hyaluronic acid improves «pleasantness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. 3. Ros M et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2014 Apr;27(2):133-7. 4. Инструкция по применению изделия медицинского назначения.

Только Спиролто® Респимат® превосходит тиотропий по влиянию на все клинические исходы:

- уменьшение гиперинфляции легких¹
- облегчение одышки²
- снижение риска прогрессирования ХОБЛ^{3*}



* У больных категории В риск клинически значимого ухудшения ХОБЛ (одно из событий: снижение минимального ОФВ₁ на ≥ 100 мл, снижение качества жизни по шкале SGRQ на ≥ 4 балла, тяжелое обострение, смерть) при терапии Спиролто® Респимат® был на 35% меньше, чем при терапии тиотропием³. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. 1. Beeh K.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease // Pulm. Pharmacol. Ther. 2015; 32: 53-9; 2. Singh D. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life // Respir. Med. 2015; 109 (10): 1312-9; 3. Buhl R. et al. Benefits of tiotropium + olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016; 193: A6779.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Спиролто® Респимат®. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Регистрационный номер: ЛП-003164. **Торговое название:** Спиролто Респимат. **МНН:** олодатерол + тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций дозированных. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит: олодатерол – 0,0025 мг (олодатерола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропий 0,0025 мг (тиотропия бромид 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 олодатеролу, тиотропию бромиду или к любому компоненту препарата; гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию и окситропию; возраст младше 18 лет. **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; дисурия, задержка мочи, инфекция мочевыводящих путей. Возможны нежелательные эффекты, характерные для всего класса β-адреномиметиков: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, головная боль, нервность, тошнота, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора Респимат один раз в день, в одно и то же время суток. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

