



Дидковский Николай Антонович
доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач России

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках первый номер журнала «Пульмонология» за 2018 г. Передовая статья *А.А.Лебедеико и соавт.* «Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы (БА) у детей» посвящена результатам исследования частоты полиморфизмов нескольких генов, вовлеченных в развитие аллергического воспаления и ремоделирования сосудов при этом заболевании: гена цитокина TGF- β_1 , его рецептора EGFR, а также фактора роста сосудов эндотелия VEGFA. Проведенный авторами анализ межгенных взаимодействий позволил выявить сочетания генотипов, связанные с повышенным риском развития БА, что важно для формирования групп риска и разработки профилактических подходов, учитывающих индивидуальные особенности пациента.

В данном номере журнала опубликованы клинические рекомендации по применению неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) при острой дыхательной недостаточности (ОДН) Европейского респираторного и Американского торакального обществ (2017). В рекомендациях сформулированы основные проблемы применения НВЛ, обсуждаются подходы к использованию этого метода лечения при ОДН, обусловленной различными заболеваниями, что имеет большое значение для клинической практики.

Одной из проблем современной пульмонологии является отсутствие контроля над течением заболевания более чем у 50 % больных БА. В работе *Е.А.Собко и соавт.* «Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы» в результате 5-летнего наблюдения пациентов с БА ($n = 280$) выявлены факторы, способствующие снижению контроля над течением заболевания. При этом одним из наиболее значимых факторов риска неконтролируемой БА оказалось курение. В данном исследовании также показано, что при динамическом наблюдении у больных БА отмечен рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Важно отметить, что риск развития ССЗ повышается также вследствие некоторых причин, связанных с неполным контролем над БА.

В обзоре *А.Ю.Третьякова и соавт.* «Легочный амилоидоз» представлены современные данные о значительной клинической неоднородности и разнообразии системного и местного амилоидоза, молекулярных механизмах патогенеза заболевания. Так, в организме могут формироваться 36 внеклеточных фибриллярных белков, 15 из них определяют системный вариант заболевания, 19 – локальный амилоидоз. В статье обсуждаются симптомы разных форм заболевания, механизмы их развития, влияние генетических факторов, возраста, ассоциированных болезней. Также в этом обзоре приводится очень интересное клиническое наблюдение.

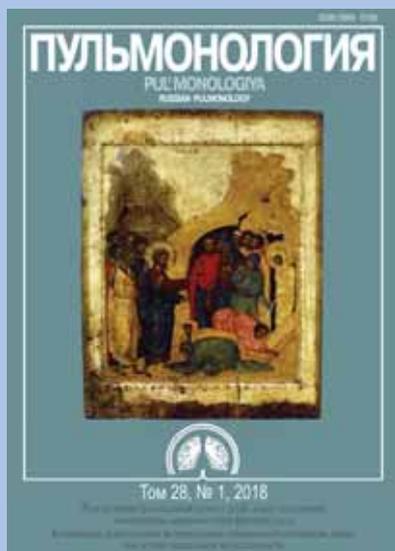
Большой интерес представляет обзор *С.Н.Авдеева и соавт.* «Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее». В работе поднимаются важные вопросы диагностики БА легкой степени, проблемы гиподиагностики и неадекватности проводимой терапии. В то же время подчеркивается, что у пациентов данной категории существует риск развития тяжелых обострений вплоть до астматического статуса и летального исхода.

Несомненный интерес читателей вызовет опубликованная в разделе «Ретроспектива» работа *Л.И.Дворецкого* «О легочном заболевании Ф.М.Достоевского», в которой на основании воспоминаний современников и врачей, наблюдавших писателя до последних дней его жизни, анализируется клиническая симптоматика и течение легочного заболевания Ф.М.Достоевского, выдвигаются гипотезы о причинах его болезни и смерти.

Надеюсь, что материалы, представленные в данном номере, будут полезны в Вашей повседневной практике.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Воскрешение Лазаря. Середина XV века
Государственный Русский музей

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Российское респираторное
общество

Научно-практический журнал
«Пульмонология»

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации журнал «Пульмонология» внесен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук
<http://vak.ed.gov.ru>

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

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4
ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА»,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.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.

Подписано в печать 19.04.2018
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО «Диалог»
©Пульмонология, 2018

Содержание

Передовая статья

- Лебедево А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В., Семерник О.Е., Дрейзина Т.К.*
Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей 7

Клинические рекомендации

- Клинические рекомендации по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности 13
- Авдеев С.Н.*
Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций – к реальной клинической практике. Комментарий к Клиническим рекомендациям по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности 32

Оригинальные исследования

- Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А., Райбова И.Н., Макрушина Н.И.*
Опыт динамического наблюдения пациентов с идиопатическим легочным фиброзом 37
- Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Чубарова С.В., Мальцева А.Н.*
Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы 43
- Куликов А.Ю., Макарова Е.И., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Матвеев Н.В., Ненашева Н.М., Федосенко С.В.*
Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей 50
- Зырянов С.К., Дьяков И.Н.*
Фармакоэкономическая оценка двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 61

- Тазартукова А.Д.*
Нарушения дыхания во время сна у пациентов в остром периоде мозгового инсульта 69

Обзоры

- Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Третьякова В.А.*
Легочный амилоидоз 75
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Кулбаисов А.М., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С.*
Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее 84
- Визель А.А., Визель И.Ю.*
Эпоха двойной бронходилатации: первые прямые сравнения и метаанализы 96

- Со Аунг Кьяв*
Обострение как прогностически неблагоприятный фактор хронической обструктивной болезни легких 104

- Сычева М.Г.*
Физическая реабилитация больных хроническими респираторными заболеваниями: оптимальная организация при ограниченных ресурсах 110

Ретроспектива

- Дворецкий Л.И.*
О легочном заболевании Ф.М.Достоевского. Часть I-я. 118

Некролог

- Памяти Лидии Дмитриевны Сидоровой 123

- Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология» в 2017 году 124

Contents

Editorial

- Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Semernik O.E., Dreyzina T.K.*
An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and a risk of bronchial asthma in children7

Clinical guidelines

- Clinical guidelines on use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure13
- Avdeev S.N.*
Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: from clinical guidelines to the real clinical practice. Commentary on Clinical guidelines on use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure32

Original studies

- Bolotova E.V., Shul'zhenko L.V., Porkhanov V.A., Raybova I.N., Makrushina N.I.*
A follow-up of patients with idiopathic pulmonary fibrosis37
- Sobko E.A., Demko I.V., Ishchenko O.P., Solov'eva I.A., Kraposhina A.Yu., Chubarova Sv.V., Mal'tseva A.N.*
Clinical and functional predictors of uncontrolled asthma43
- Kulikov A.Yu., Makarova E.I., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Matveev N.V., Nenasheva N.M., Fedosenko S.V.*
Pharmacoeconomic analysis of therapy with reslizumab in severe eosinophilic asthma50
- Zyryanov S.K., D'yakov I.N.*
Pharmacoeconomic assessment of dual bronchodilation therapy in patients with COPD61
- Tazartukova A.D.*
Sleep-disordered breathing in patients with acute cerebral stroke69

Reviews

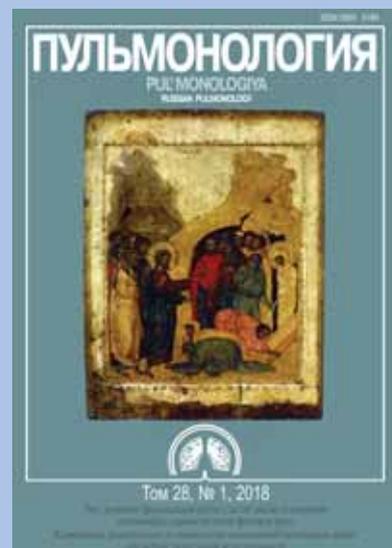
- Tret'yakov A.Yu., Zakharchenko S.P., Tret'yakova V.A.*
Pulmonary amyloidosis75
- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Kulbaisov A.M., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S.*
Mild bronchial asthma: the present and the future84
- Vizel' A.A., Vizel' I.Yu.*
The epoch of dual bronchodilation: the first direct comparisons and meta-analyzes96
- Soe A.K.*
Acute exacerbations as a poor prognostic factor of chronic obstructive pulmonary disease104
- Sycheva M.G.*
Physical rehabilitation of patients with chronic respiratory diseases: the optimal organization under limited resources110

Retrospective

- Dvoretzkiy L.I.*
About pulmonary disease of Fedor M. Dostoevskiy. Part 1118

Obituary

- Memories of Lidiya D. Sidorova123
- Author index of articles published in the «Pulmonology» journal in 2017124



The Raising of Lazarus. The mid-15th century
The State Russian Museum

Healthcare Ministry
of Russian Federation
Russian Respiratory Society

Scientific and practical journal
PUL'MONOLOGIYA

Certificate No.75, received September 14, 1990
Established at 1990. Publishes 6 issues annually

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA was entered a list of Russian reviewed scientific journals intended to issuing principal scientific results of PhD and MD dissertations

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

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the SCOPUS and to the Russian Science Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory International database; EBSCO; Embase Elsevier; Ulrich's International Periodicals Directory; INIS Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat; The British Library; CrossRef; Google Scholar; NLM LokatorPlus, etc.

The Publications Office Address

Odinnadtsataya Parkovaya ul. 32, build. 4,
Moscow, 105077, Russia
Federal 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/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko
Science Editor – Sergey N. Avdeev
Editor – Lyudmila V. Chuchvera
Translation – Svetlana Yu. Chikina
Computer-aided makeup – Larisa N. Soldatova
Art Editor – Petr P. Efremov

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Авдеев Сергей Николаевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. отделом фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Гепле Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гушин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии ФМБА», вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, председатель проблемной комиссии «Аллергология и клиническая иммунология» РАН, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, член Европейского общества по исследованию гистамина, эксперт научно-технической сферы НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович, д. м. н. профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Демко Ирина Владимировна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, директор клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких имени академика И.П.Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitry G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, Director-General of LLC PUL'MONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Arschang Valipour, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Phthysiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthysiatrician, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vizeľ, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Division of Allergology and Clinical Immunology, Federal Academic Center "Immunology Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Vice-President of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Chairman of Task Force on Allergy and Clinical Immunology, Russian Science Academy; a member of European Academy of Allergy and Clinical Immunology; a member of European Histamine Research Society; a Scientific and Technical Expert of Research institute and Republic Research Referral Center of Expertise (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Director of Clinic, Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases (Saint-Petersburg, Russia)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России (Смоленск, Россия)

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

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Грузинского государственного университета имени И.Джавахишвили, зав. департаментом пульмонологии неотложного кардиологического центра имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, GARD-координатор Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравитлис Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVRI) (Бишкек, Кыргызстан)

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

Тарабрин Евгений Александрович, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Федосеев Глеб Борисович, д. м. н., член-корр. РАН, профессор кафедры госпитальной терапии имени М.В.Чернуцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, заслуженный деятель науки (Санкт-Петербург, Россия)

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Director of Research Institution of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakishvili State University (Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD coordinator (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravitles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Helmut H. Popper, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrahimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy A. Tarabrin, Candidate of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Gleb B. Fedoseev, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, M.V.Chernouctskiy Department of Hospital Internal Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Honored Master of Sciences of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Natal'ya E. Chernenkovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Редакционный совет

Абросимов Владимир Николаевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования с курсом семейной медицины Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова (Рязань, Россия)

Величковский Борис Тихонович, д. м. н., академик РАН, профессор, советник ректора Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, член Межведомственных научных советов Российской Федерации по экологии человека и окружающей среды, гигиене и охране здоровья детей и подростков, проблемам гипоксии (Москва, Россия)

Диркесманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Кириллов Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, почетный член отделения фундаментальных клинико-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

Кокосов Алексей Николаевич, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки России, член-корр. РАЕ (Санкт-Петербург, Россия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбургa, президент Российского респираторного общества, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Сидорова Лидия Дмитриевна, д. м. н., академик РАН, профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, член президиума Сибирского отделения медицинских наук, заслуженный деятель науки России (Новосибирск, Россия)

Симбирцев Семен Александрович, д. м. н., член-корр. РАН, профессор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, заслуженный деятель науки России, действительный член Межрегиональной общественной организации «Петровская академия наук и искусств» (Санкт-Петербург, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Трубников Георгий Викторович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Шапорова Наталия Леонидовна – д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Editorial Council

Vladimir N. Abrosimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Training and Family Medicine, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

Boris T. Velichkovskiy, Doctor of Medicine, Academician of Russian Science Academy, Professor, Chancellor's Advisor; N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, a member of Intersectoral Academic Councils of Russian Federation on Human Ecology and Environment, Hygiene, Child and Adolescent Welfare, and Hypoxia (Moscow, Russia)

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Mikhail M. Kirillov, Doctor of Medicine, Honored Member of G.Leibniz Department for Basic Clinical and Biological Research, European Academy of Natural Science; Full Member of Medico-Engineering Academy of Russia, Full Member of Military Academy of Russia, Honored Physician of Russia (Saratov, Russia)

Aleksey N. Kokosov, Doctor of Medicine, Professor, Honored Master of Sciences of Russian Federation, Corresponding Member of Russian Natural Science Academy (Saint-Petersburg, Russia)

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

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

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

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

Lidiya D. Sidorova, Doctor of Medicine, Academician of Russian Science Academy, Professor, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; Member of Presidium of Siberian Department of Russian Medical Science Academy, Honored Master of Sciences of Russia (Novosibirsk, Russia)

Semen A. Simbirtsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, I.I.Mechnikov State North-West Medical University; Honored Master of Sciences of Russia, Full Member of Petrovskaya Academy of Science and Art (Saint-Petersburg, Russia)

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

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Georgiy V. Trubnikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

Nataliya L. Shapороva, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей

А.А.Лебеденко¹, Т.П.Шкурят², Е.В.Машкина², О.Е.Семерник¹, Т.К.Дрейзина²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 344022, Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29;

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет»: 344006, Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105 / 42

Информация об авторах

Лебеденко Александр Анатольевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (863) 250-40-43; e-mail: leb.rost@rambler.ru

Шкурят Татьяна Павловна – д. б. н., профессор, заведующая кафедрой генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»; тел.: (863) 297-50-70; e-mail: tshkurat@yandex.ru

Машкина Елена Владимировна – д. б. н., доцент кафедры генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»; тел.: (863) 297-50-70; e-mail: lenmash@mail.ru

Семерник Ольга Евгеньевна – к. м. н., ассистент кафедры детских болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (918) 569-26-81; e-mail: semernick@mail.ru

Дрейзина Татьяна Константиновна – магистрант кафедры генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»; тел.: (906) 184-73-53; e-mail: taniad95@mail.ru

Резюме

Целью данного исследования явилась оценка вовлеченности генов факторов роста в патогенез бронхиальной астмы (БА). Для этого проведен анализ ассоциации полиморфных локусов *Arg25Pro* – гена трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1), *A2073T* – гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и *C634G* – гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFA*) с риском развития заболевания у детей. **Материалы и методы.** Из лейкоцитов периферической крови детей, страдающих БА ($n = 30$), и здоровых ($n = 27$), сопоставимых по полу и возрасту, выделены образцы ДНК. Верификация диагноза у детей с БА проводилась в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2016). Определение полиморфных вариантов исследуемых генов проводилось методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов SNP-экспресс. **Результаты.** В исследовании выявлена ассоциация полиморфизмов *Arg25Pro* гена *TGF β_1* и полиморфизма *C634G* гена *VEGFA* с повышенным риском развития БА у детей. Установлено, что большинство больных являются гомозиготами по аллели *2073T* гена *EGFR* и носителями *ArgArg* генотипа гена *TGF β_1* , а риск развития БА значительно повышен у детей, являющихся носителями *ArgArg* генотипа гена *TGF β_1* и гомозиготами по аллели *634C* или гетерозиготами *C634G* гена *VEGFA*. **Заключение.** Полученные данные позволяют не только диагностировать предрасположенность к БА, но и разработать комплекс профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей каждого больного.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетика, полиморфизм, трансформирующий фактор роста- β_1 , рецептор эпидермального фактора роста, фактор роста эндотелия сосудов.

Для цитирования: Лебеденко А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В., Семерник О.Е., Дрейзина Т.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 7–12. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12

An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and a risk of bronchial asthma in children

Aleksandr A. Lebedenko¹, Tat'yana P. Shkurat², Elena V. Mashkina², Ol'ga E. Semernik¹, Tat'yana K. Dreyzina²

1 – Rostov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pereulok Nakhichevanskiy 29, Rostov-na-Donu, 344022, Russia;

2 – Federal Southern University; ul. Bol'shaya Sadovaya 105/42, Rostov-na-Donu, 344006, Russia

Author information

Aleksandr A. Lebedenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases No.2, Rostov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (863) 250-40-43; e-mail: leb.rost@rambler.ru

Tat'yana P. Shkurat, Doctor of Biology, Professor, Head of Department of Genetics, Federal Southern University; tel.: (863) 297-50-70; e-mail: tshkurat@yandex.ru

Elena V. Mashkina, Doctor of Biology, Associate Professor, Department of Genetics, Federal Southern University; tel.: (863) 297-50-70; e-mail: lenmash@mail.ru

Ol'ga E. Semernik, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pediatric Diseases No.2, Rostov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (918) 569-26-81; e-mail: semernick@mail.ru

Tat'yana K. Dreyzina, graduate student, Department of Genetics, Federal Southern University; tel.: (906) 184-73-53; e-mail: taniad95@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to assess growth factor genes involvement in the pathogenesis of asthma. **Methods.** Associations between *Arg25Pro* polymorphic loci of transforming growth factor β growth (TGF β_1) gene, *A2073T* epidermal growth factor receptor (EGFR) gene, *C634G* vascular endothelial growth factor (VEGFA) gene and a risk of bronchial asthma development were analyzed. DNA samples were isolated from peripheral blood

leukocytes of 30 children with asthma and 27 healthy subjects. Gene polymorphisms were determined by the allele-specific polymerase chain reaction. **Results.** The study revealed an association between *Arg25Pro* polymorphism of *TGF β ₁* gene, *C634G* polymorphism of *VEGFA* gene and increased risk of asthma in children. The majority of patients were homozygous for 2073T allele of *EGFR* gene or carriers of *ArgArg* genotype of *TGF β ₁* gene. Frequencies of *C634G* polymorphism of *VEGFA* gene did not differ significantly between healthy children and asthma patients. **Conclusion.** The results of this study could help to select patients predisposed to asthma and to develop preventive measures taking into account individual characteristics of each patient.

Key words: bronchial asthma, genetics, polymorphism, *TGF β ₁*, *EGFR*, *VEGFA*.

For citation: Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Semernik O.E., Dreyzina T.K. An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and a risk of bronchial asthma in children. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 7–12 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных, тяжелых и инвалидизирующих многофакторных заболеваний, развивающихся при тесном взаимодействии генетических и средовых факторов риска. По данным многочисленных генетических исследований, проводимых во всем мире, идентифицировано > 150 генов, связанных с развитием БА и атопии в целом [1]. Высокая фенотипическая вариабельность клинической картины БА указывает на существование эффекта взаимодействия многих генов, что предполагает наличие определенных комбинаций генетических вариантов у заболевших, а также влияние внешних факторов на формирование особенностей клинической картины [2]. При этом существует несколько классификаций генов БА. Так, согласно одной из них, гены-кандидаты БА можно условно разделить на 4 группы:

- гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции;
- гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа;
- гены иммунитета слизистых оболочек и физиологии эпителия;
- гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью [3].

Учитывая, что в основе патогенеза БА лежит хроническое аллергическое воспаление, главными составляющими которого являются цитокины, изучение кодирующих их генов, а также полиморфизмов, является важной задачей при исследовании механизмов развития, течения заболевания и выявления предрасположенности к данной патологии. Особого внимания при этом заслуживают гены факторов роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста- β_1 (TGF- β_1) и эпидермальный фактор роста. Именно они принимают участие не только в поддержании воспаления в бронхах, процессах хронизации воспаления, но и в ремоделировании дыхательных путей.

Целью настоящей работы явился анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития БА у детей.

Материалы и методы

Обследованы дети с установленным диагнозом БА ($n = 30$). Верификация диагноза проводилась в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профи-

лактика» (2016) [4]. Средний возраст больных составил $11,2 \pm 2,7$ года. Легкое течение БА зарегистрировано у 23 (76,67 %) детей, среднетяжелое – у 7 (23,33 %). В подавляющем большинстве случаев выявлена сопутствующая аллергопатология: аллергический ринит – у 93,33 %, атопический дерматит – у 36,36 %, крапивница – у 23,33 % больных.

Обследованные являлись пациентами педиатрического отделения клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие подтвержденного диагноза БА, установленного не ранее чем за 6 мес. до обследования, и отсутствие сопутствующей хронической патологии со стороны других органов и систем. Критерии исключения – неуточненный диагноз БА, наличие других хронических и острых заболеваний легких (туберкулез, острый трахеобронхит, пневмония и т. п.), возраст старше 18 лет.

В группу контроля были включены дети ($n = 27$) I и II групп здоровья, сопоставимых по полу и возрасту.

Материалом для генетического исследования послужили 57 образцов ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови больных БА и здоровых. ДНК из лейкоцитов периферической крови детей выделялась термокоагуляционным методом с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», Россия). Определение полиморфных вариантов исследуемых генов проводилось методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов SNP-экспресс («Литех», Россия). В анализ были включены полиморфные локусы *A2073T* гена *EGFR*, *Arg25Pro* гена *TGF β ₁* и *C634G* гена *VEGFA*. Распределение частот генотипов и аллелей по всем исследуемым полиморфизмам соответствовало равновесию Харди–Вайнберга в обеих группах детей.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось с соблюдением этических норм Всемирной ассоциации медицинских редакторов (*The World Association of Medical Editors – WAME*). От всех родителей детей и подростков старше 15 лет было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании, одобренное Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ *Microsoft Office Excel* (2003), *Statistica 6.0 for Windows*. Частота аллелей и генотипов полиморфных локусов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2) определялись по стандартным формулам [5]. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых лиц оценивалась в соответствии с критерием χ^2 . Ассоциация определенных генотипов изученных генов с развитием БА выявлялась путем сравнения выборки больных и здоровых индивидов по частоте 1 признака с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Сила ассоциаций оценивалась в значениях показателя отношения шансов (ОШ).

Результаты и обсуждение

Несмотря на многочисленные генетические исследования БА, многие гены до сих пор остаются малоизученными. К таким генам можно отнести ген трансформирующего ростового фактора- β_1 (*TGF β_1*). Данный ген отвечает за синтез белка TGF- β_1 , который представляет собой многофункциональный пептид, принимающий активное участие в процессе аллергического воспаления при БА. Он может не только ингибировать секрецию и активность многих цитокинов (включая интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α), различных интерлейкинов, но и усиливает пролиферацию, синтез коллагена и фибробластов, способствуя тем самым хронизации заболевания. В ряде исследований показана ассоциация *rs1800470* гена *TGF β_1* с атопической БА. У лиц-носителей T-аллеля (*C-509T*) отмечается повышенный риск развития БА [6]. Также установлено, что *TGF β_1* относится к генам, регулирующим врожденный иммунный ответ и иммунорегуляцию при БА. А сам белок TGF- β_1 имеет значение при росте и дифференцировке клеток дыхательных путей во время воспалительного процесса при БА, т. е. участвует в патогенезе БА [7]. По некоторым данным, полиморфизм *rs1800470* гена *TGF β_1* способствует развитию БА, ока-

зывает влияние на реактивность и ремоделирование дыхательных путей [8]. Также показана взаимосвязь данного гена с тяжестью БА [9]. Однако до конца участие гена *TGF β_1* в патогенезе БА остается неясным. В представленном исследовании предпринята попытка установить ассоциацию *Arg25Pro* гена *TGF β_1* с риском развития БА (табл. 1).

По результатам данного исследования показано, что частоты аллелей и генотипов *Arg25Pro* гена *TGF β_1* среди больных БА статистически значимо отличаются от группы здоровых детей ($\chi^2 > 0,05$). При этом среди обследованных преобладают гомозиготы по аллели *Arg25*. Частота гетерозигот *Arg25Pro* среди группы детей, страдающих БА, в 3,08 раза ниже по сравнению с пациентами контрольной группы. Частота гомозигот по аллели *25Pro* среди здоровых детей составляет 3,7 %, а среди больных частота генотипа *ProPro* составляет 13,3 %. По результатам проведенных исследований показано, что генотип *ArgArg* гена *TGF β_1* ассоциирован с повышенным риском развития БА у детей (ОШ – 5,38). В то же время аллель *Pro* оказывает протективный эффект. Вероятнее всего, у детей с генотипом *ArgArg* по сравнению с носителями генотипа *ProPro*, будут наблюдаться более быстрые и существенные изменения структуры тканей бронхов в ответ на действие аллергена, и, следовательно, более тяжелое течение заболевания.

Принимая во внимание, что активность факторов роста зависит от экспрессии рецепторного аппарата, также проведено исследование полиморфизма *A2073T* гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) (табл. 2). *EGFR* обнаружен во многих тканях взрослого организма, в т. ч. бронхолегочной системе. Его молекулярная масса составляет 170 000 и состоит из длинного внеклеточного домена с 2 богатыми цистеином областями, трансмембранного домена и внутриклеточного домена, обладающего тирозинкиназной активностью. Активность *EGFR* важна для осуществления большинства его функций, включая изменение подвижности клеток и инициацию синтеза ДНК [10]. Так, например, *EGFR* связывает не только эпидермальный фактор роста, но и TGF- β_1 , стимулируя тем самым процессы клеточной пролиферации и репарации.

При генетическом исследовании полиморфизма *A2073T* гена *EGFR* статистически значимых разли-

Таблица 1
Частота встречаемости генотипа по полиморфизму *Arg25Pro* гена *TGF β_1* среди больных бронхиальной астмой и здоровых детей

Table 1
Frequencies of *Arg25Pro* polymorphism of *TGF β_1* gene in asthmatic patients and in healthy subjects

Генотип, аллель	Больные	Здоровые	χ^2	p	ОШ	
	$n = 30$	$n = 27$			значение	95%-ный ДИ
Аллель 1(Arg)	0,900	0,722	5,98	0,01	3,46	1,23–9,72
Аллель 2(Pro)	0,100	0,278	5,98	0,01	0,29	0,10–0,81
Arg/Arg	0,833	0,481	8,42	0,01	5,38	1,59–18,3
Arg/Pro	0,133	0,481	8,42	0,01	0,17	0,05–0,61
Pro/Pro	0,033	0,037	8,42	0,01	0,90	0,05–15,1

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2
Частота встречаемости генотипа по полиморфизму A2073T гена EGFR
среди больных бронхиальной астмой и здоровых детей

Table 2
Frequencies of A2073T polymorphism of EGFR gene in asthmatic patients and in healthy subjects

Генотип, аллель	Больные	Здоровые	X ²	p	ОШ	
	n = 30	n = 27			значение	95%-ный ДИ
Аллель 1(A)	0,300	0,407	1,44	0,23	0,62	0,29–1,35
Аллель 2(T)	0,700	0,593	1,44	0,23	1,60	0,74–3,48
A/A	0,133	0,111	4,05	0,13	1,23	0,25–6,07
A/T	0,333	0,593	4,05	0,13	0,34	0,12–1,01
T/T	0,533	0,296	4,05	0,13	2,71	0,91–8,11

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

чий в частоте генотипов и аллелей между группами здоровых и больных детей не выявлено (см. табл. 2). Установлено, что в группе пациентов, страдающих БА, преобладают гомозиготы по аллели 2073T гена EGFR (их частота составляет 52,6 %), в то время как в группе контроля чаще (61,5 %) встречаются гетерозиготы A2073T. Также у детей, являющихся гомозиготами по аллели 2073T гена EGFR, гораздо чаще регистрировались среднетяжелое течение заболевания и поливалентная сенсibilизация.

Особое внимание ученых в последнее время привлекает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF – это сигнальный белок, который активирует процессы неоангиогенеза в бронхолегочной системе, а также способствует повышению проницаемости сосудов, поддерживая тем самым процесс аллергического воспаления [11]. В многочисленных исследованиях показана сопряженность некоторых полиморфных вариантов гена VEGF с клиническими проявлениями БА [12, 13]. Так, установлено, что полиморфизмы rs3025020 и rs3025039 гена VEGF ассоциированы с повышенным риском развития БА ($p = 0,001$ и $p = 0,011$ соответственно). При этом T-аллели данных полиморфизмов значительно чаще встречаются среди больных БА по сравнению со здоровыми людьми ($p = 0,001$) [14]. В работе S.Espósito et al. [15] установлена ассоциация полиморфизма VEGFA-rs833058CT с риском возникновения БА ($p = 0,05$) и рецидивирующей обструкции верхних дыхательных путей ($p = 0,04$). В данной работе проведено исследование ассоциации C634G полиморфизма гена VEGFA с риском развития БА у детей (табл. 3).

Установлено, что среди обследованных пациентов по полиморфизму C634G гена VEGF преобладают гомозиготы по аллели G. Частота данного генотипа среди детей, страдающих БА, составила 60 %, тогда как в контрольной группе – 59 %. При этом 33,33 % больных являются гетерозиготами по полиморфизму C634G гена VEGFA. Однако статистически значимых различий в частотах генотипов и аллелей по полиморфизму C634G гена VEGFA между группами здоровых и больных БА детей не выявлено. Следует отметить, что среди гетерозигот C634G по гену VEGFA достоверно чаще зарегистрировано среднетяжелое течение заболевания (56,67 %). Так, среднее количество перенесенных обострений за последний год у носителей данного генотипа составило $3,09 \pm 0,41$ случая, в то время как у детей с БА, гомозиготных по аллелю 634G, – лишь $2,8 \pm 0,37$. Несмотря на выявленную сопряженность между клиническими проявлениями БА и отдельными генотипами, ассоциации между полиморфизмом C634G гена VEGFA и риском развития БА не установлено.

БА является мультифакторным заболеванием, поэтому не столь большое значение имеет отдельные аллели генов, как их сочетание. В данной работе исследование отдельных полиморфизмов генов VEGFA и EGFR не дало статистически значимых различий при сравнении больных БА детей с группой контроля. Однако обнаружены статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей по полиморфизму гена TGFβ₁ в группах детей, больных БА, и здоровых. Для анализа сочетанного вклада аллельных вариантов исследуемых генов проведен анализ

Таблица 3
Частота встречаемости генотипа по полиморфизму C634G гена VEGFA
среди больных бронхиальной астмой и здоровых детей

Table 3
Frequencies of C634G polymorphism of VEGFA gene in asthmatic patients and in healthy subjects

Генотип, аллель	Больные	Здоровые	X ²	p	ОШ	
	n = 30	n = 27			значение	95%-ный ДИ
Аллель 1(C)	0,233	0,259	0,10	0,75	0,87	0,37–2,04
Аллель 2(G)	0,767	0,741	0,10	0,75	1,15	0,49–2,70
C/C	0,067	0,111	0,38	0,83	0,57	0,09–3,71
C/G	0,333	0,296	0,38	0,83	1,19	0,39–3,65
G/G	0,600	0,593	0,38	0,83	1,03	0,36–2,98

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4
 Модель межгенных взаимодействий при бронхиальной астме, рассчитанная с помощью программы MDR
 Table 4
 A model of intergenic interactions in bronchial asthma estimated by the MDR software

Комбинации генов в модели	Тестируемое взаимодействие генов	Воспроизводимость модели	χ^2 (p)	ОШ (95%-ный ДИ)
$TGF\beta_1$ (Arg25Pro), $VEGFA$ (C634G)	0,74	10 / 10	18,2 (0,0001)	16 (3,9–66,2)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

межгенных взаимодействий с помощью алгоритма снижения размерности (*Multifactor Dimensionality Reduction* – MDR). Модель межгенных взаимодействий считалась валидной, если согласованность (*Cross Validation Consistency*) составляла $\geq 9 / 10$. Полученные модели характеризуются коэффициентом перекрестной проверки CV (*cross-validation*) и степенью взаимодействия генов.

В результате анализа межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов $TGF\beta_1$ и $VEGFA$ в развитии БА выявлена статистически значимая модель (табл. 4).

Как видно из табл. 4, двухлокусная модель $TGF\beta_1$ (*Arg25Pro*), $VEGFA$ (*C634G*) характеризуется максимальной воспроизводимостью.

На рисунке показано распределение частот генотипов для двухлокусного взаимодействия генов $TGF\beta_1$ и $VEGFA$.

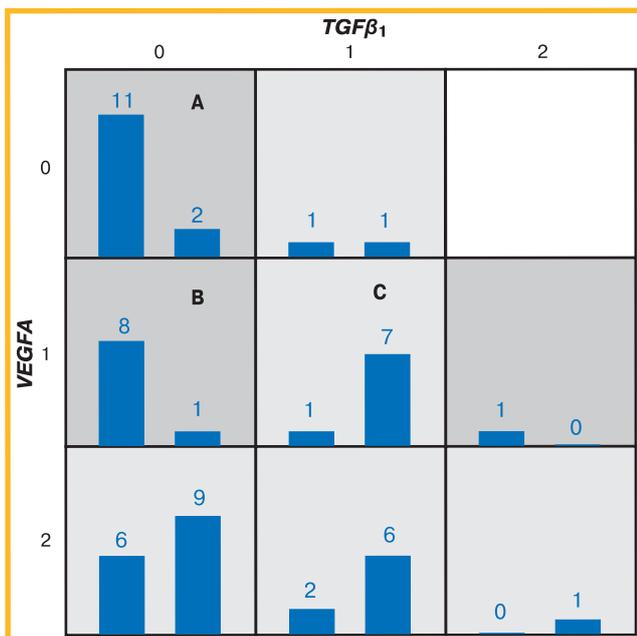


Рисунок. Распределение частот двухлокусных сочетаний генотипов генов $TGF\beta_1$ и $VEGFA$ среди детей, больных бронхиальной астмой (темно-серые ячейки – генотипы повышенного риска, светло-серые ячейки – генотипы пониженного риска, белые ячейки – отсутствие данного генотипа, левые столбики в ячейках – дети с бронхиальной астмой, правые столбики в ячейках – контроль; 0 – гомозиготы по аллели 1, 1 – гетерозиготы, 2 – гомозиготы по аллели 2; A, B – примеры генотипов повышенного риска; C – пример генотипа пониженного риска)

Figure. Frequency distribution of bi-local combinations of $TGF\beta_1$ and $VEGFA$ genes in children with asthma (dark grey cells: high-risk genotypes; light-grey cells: low-risk genotypes; white cells: the given genotype is absent; left columns: asthmatic children; right columns: control children; 0: allele 1 homozygotes; 1: heterozygotes; 2: allele 2 homozygotes; A and B: examples of high-risk genotypes; C: examples of low-risk genotypes)

Согласно данной модели повышенный риск развития БА характерен для детей со следующими генотипами:

- гомозиготы по аллели 25Arg гена $TGF\beta_1$, гомозиготы по аллели 634C гена $VEGFA$ (см. рисунок, A). Относительный риск (ОР) развития БА у детей с данным генотипом составляет 7,2 (1,4–36,6);
- гомозиготы по аллели 25Arg гена $TGF\beta_1$, гетерозиготы по полиморфизму C634G гена $VEGFA$ (см. рисунок, B). ОР развития БА у детей с данным генотипом составляет 9,5 (1,1–81,6);

Согласно данной модели пониженный риск развития БА характерен для детей, являющихся гетерозиготами по 2 исследуемым полиморфизмам генов $TGF\beta_1$, $VEGFA$ (см. рисунок, C). ОР развития БА у детей с данным генотипом составляет 0,09 (0,01–0,9).

Взаимодействие аллельных вариантов 2 данных генов может влиять на степень изменения в структуре бронхов (роль гена $TGF\beta_1$), а также на интенсивность процессов ангиогенеза (роль гена $VEGFA$) в ответ на попадание аллергена. Следовательно, в случае сочетания в генотипе человека аллельных вариантов генов $TGF\beta_1$ и $VEGFA$ изменяется ОР.

Заключение

Несмотря на огромное внимание к проблеме БА во всем мире, меры эффективной профилактики данной патологии разработаны недостаточно, что затрудняет прогнозирование индивидуальной предрасположенности, тяжести течения и исхода заболевания. Поэтому поиск информативных генетических маркеров, контролируемых ключевые звенья патогенеза БА, несомненно, является одной из актуальных и перспективных задач медицинской генетики. В данном исследовании показано, что полиморфные локусы *Arg25Pro* гена $TGF\beta_1$ и *C634G* гена $VEGFA$ вносят вклад в формирование генетической предрасположенности к БА. Установлено, что риск развития БА значительно повышен и для детей-носителей *ArgArg* генотипа гена $TGF\beta_1$ и одновременно являющихся гомозиготами по аллели 634C или гетерозиготами C634G гена $VEGFA$. Полученные результаты могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию заболевания, а также профилактики развития осложнений у детей, страдающих БА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest. This study was not sponsored.

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2007.
2. Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Рамазанова Н.Н. и др. Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов в развитии бронхиальной астмы в Республике Башкортостан. *Пульмонология*. 2012; (5): 37–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-37-40.
3. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Тютина О.С. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; (2): 3–9.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., испр. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017.
5. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N.M. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (4): 505–514. DOI 10.1093/aje/kwn359.
6. Li H., Romieu I., Wu H. et al. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB₁) and childhood asthma and atopy. *Hum. Genet.* 2007; 121 (5): 529–538. DOI: 10.1007/s00439-007-0337-z.
7. Sharma S., Raby B. A., Hunninghake G. M. et al. Variants in TGFB₁, dust mite exposure, and disease severity in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (5): 356–362. DOI: 10.1164/rccm.200808-1268OC.
8. Heinzmann A., Bauer E., Ganter K. et al. Polymorphisms of the TGF-beta1 gene are not associated with bronchial asthma in Caucasian children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16 (4): 310–314. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00287.x.
9. Freimuth J., Clermont F.F., Huang X. et al. Epistatic interactions between Tgfb1 and genetic loci, Tgfbm2 and Tgfbm3, determine susceptibility to an asthmatic stimulus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 (44): 18042–18047. DOI: 10.1073/pnas.1205374109.
10. Boonstra J., Rijken P., Humbel B. et al. The epidermal growth factor. *Cell Biol. Int.* 1995; 19 (5): 413–430. DOI: 10.1006/cbir.1995.1086.
11. Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Аванесян А.А. Роль фактора роста эндотелия сосудов в генезе хронического аллергического воспаления у детей с бронхиальной астмой. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2014; (3): 24–28.
12. Shkurat T.P., Lebedenko A.A., Mashkina E.V. et al. Vascular Endothelial Growth Factor: Genetic Aspects in Children with Asthma in the Rostov Region. *Online J. Health Allied Scs.* 2016; 15 (4): 7. Available at: <http://www.ojhas.org/issue60/2016-4-7.html>
13. Лебеденко А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В. и др. Полиморфизм гена фактора роста эндотелия сосудов у детей Ростовской области, страдающих бронхиальной астмой. *Валеология*. 2016; (4): 20–25. DOI: 10.18522/2218-2268-2016-4-20-25.
14. Lu H.Y., Zhao G.L., Fu M.F. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene associated with asthma. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15 (2): gmr.15027880. DOI: 10.4238/gmr.15027880.
15. Esposito S., Ierardi V., Daleno C. et al. Genetic polymorphisms and risk of recurrent wheezing in pediatric age. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 162. DOI: 10.1186/1471-2466-14-162.

Поступила 02.09.17

References

1. Chuchalin A.G., ed. Global Strategy on Treatment and Prevention of Asthma. Updated 2006. Translated from English. Moscow: Atmosfera; 2007 (in Russian).
2. Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Ramazanova N.N. et al. An investigation of a role of cytokine gene polymorphism for development of bronchial asthma in Bashkortostan Republic. *Pul'monologiya*. 2012; (5): 37–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-37-40 (in Russian).
3. Smol'nikova M.V., Smirnova S.V., Tyutina O.S. Cytokine gene polymorphism in atopie bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; (2): 3–9 (in Russian).
4. Bronchial Asthma in Children. Strategy of Treatment and Prevention. The National Programme. The 5th revised and corrected edition. Moscow: Original-maket; 2017 (in Russian).
5. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N.M. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (4): 505–514. DOI 10.1093/aje/kwn359.
6. Li H., Romieu I., Wu H. et al. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB₁) and childhood asthma and atopy. *Hum. Genet.* 2007; 121 (5): 529–538. DOI: 10.1007/s00439-007-0337-z.
7. Sharma S., Raby B. A., Hunninghake G. M. et al. Variants in TGFB₁, dust mite exposure, and disease severity in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (5): 356–362. DOI: 10.1164/rccm.200808-1268OC.
8. Heinzmann A., Bauer E., Ganter K. et al. Polymorphisms of the TGF-beta1 gene are not associated with bronchial asthma in Caucasian children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16 (4): 310–314. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00287.x.
9. Freimuth J., Clermont F.F., Huang X. et al. Epistatic interactions between Tgfb1 and genetic loci, Tgfbm2 and Tgfbm3, determine susceptibility to an asthmatic stimulus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 (44): 18042–18047. DOI: 10.1073/pnas.1205374109.
10. Boonstra J., Rijken P., Humbel B. et al. The epidermal growth factor. *Cell Biol. Int.* 1995; 19 (5): 413–430. DOI: 10.1006/cbir.1995.1086.
11. Lebedenko A.A., Semernik O.E., and Avanesyan A.A. Arole of vascular endothelial growth factor for pathogenesis of chronic allergic inflammation in asthmatic children. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2014; (3): 24–28 (in Russian).
12. Shkurat T.P., Lebedenko A.A., Mashkina E.V. et al. Vascular Endothelial Growth Factor: Genetic Aspects in Children with Asthma in the Rostov Region. *Online J. Health Allied Scs.* 2016; 15 (4): 7. Available at: <http://www.ojhas.org/issue60/2016-4-7.html>
13. Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism in children at Rostov region. *Valeologiya*. 2016; (4): 20–25. DOI: 10.18522/2218-2268-2016-4-20-25 (in Russian).
14. Lu H.Y., Zhao G.L., Fu M.F. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene associated with asthma. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15 (2): gmr.15027880. DOI: 10.4238/gmr.15027880.
15. Esposito S., Ierardi V., Daleno C. et al. Genetic polymorphisms and risk of recurrent wheezing in pediatric age. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 162. DOI: 10.1186/1471-2466-14-162.

Received September 02, 2017

Клинические рекомендации по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности

По материалам Rochweg B., Brochard L., Elliott M.W., Hess D., Hill N.S., Nava S., Navalesi P., Antonelli M., Brozek J., Conti G., Ferrer M., Guntupalli K., Jaber S., Keenan S., Mancebo J., Mehta S., Raoof S. *Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2016.

Резюме

Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) широко применяется в терапии острых состояний, которые сопровождаются острой дыхательной недостаточностью (ОДН) различной этиологии. На основании данных современной литературы Европейским респираторным и Американским торакальным обществами разработаны доказательные клинические рекомендации по этой проблеме. В разработке данных рекомендаций принимали участие клиницисты (пульмонологи или специалисты по интенсивной терапии) и эксперты в области НВЛ. Доказательность информации по каждому вопросу, освещенному в настоящих рекомендациях, оценивалась по системе GRADE. Помимо этого, несколько тем представлены в виде резюме без рекомендаций — они обсуждаются в дополнительных материалах на страницах интернет-ресурсов. Экспертами Комитета по созданию рекомендаций выделены 11 актуальных проблем проведения НВЛ при ОДН различной этиологии — обострении хронической обструктивной болезни легких, кардиогенном отеке легких, гипоксемической дыхательной недостаточности, травмах грудной клетки, а также при паллиативной терапии, послеоперационном ведении, отлучении от вентилятора и экстубации, у иммунокомпрометированных больных и т. п. В данных рекомендациях суммирована последняя информация о роли НВЛ при ведении пациентов с ОДН.

Ключевые слова: неинвазивная вентиляция легких, острая дыхательная недостаточность, клинические рекомендации.

Для цитирования: Клинические рекомендации по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности. *Пульмонология.* 2018; 28 (1): 13–31. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-13-31

Clinical guidelines on use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure

Adopted from: Rochweg B., Brochard L., Elliott M.W., Hess D., Hill N.S., Nava S., Navalesi P., Antonelli M., Brozek J., Conti G., Ferrer M., Guntupalli K., Jaber S., Keenan S., Mancebo J., Mehta S., Raoof S. *Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2016

Abstract

Noninvasive mechanical ventilation (NIV) is widely used in patients with acute respiratory failure (ARF) of different etiology. European Respiratory Society/American Thoracic Society developed evidence-based clinical recommendations on NIV. This document summarises the current knowledge regarding the role of NIV in ARF including exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, cardiogenic pulmonary oedema, hypoxaemic respiratory failure, immunocompromised patients, chest trauma, palliation, post-operative care, weaning and post-extubation.

Key words: noninvasive ventilation, acute respiratory failure, clinical recommendations.

For citation: Clinical guidelines on use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Russian Pulmonology.* 2018; 28 (1): 13–31 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-13-31

Целью данного совместного документа Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS) явилась выработка доказательных клинических рекомендаций по неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) у больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Также освещаются некоторые вопросы практического применения НВЛ. Данные рекомендации написаны в формате PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome* — Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исходы) при использовании системы GRADE для оценки каждого

доказательства. Однако ответы на некоторые вопросы представлены в виде резюме без формальных рекомендаций. Эти резюме и краткий обзор литературы изложены в дополнительном материале в интернет-ресурсах. В настоящем документе рассматривается НВЛ с изменяющимся положительным давлением (двухуровневая НВЛ), более высоким положительным и более низким экспираторным давлением, а также НВЛ с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) при использовании носовых, ротоносовых или лицевых масок.

Методы

Состав Комитета

Комитет по разработке клинических рекомендаций состоял из клиницистов (пульмонологов или специалистов по интенсивной терапии) и экспертов в области НВЛ. Также привлечены 2 клинициста-методиста с опытом оценки доказательств и разработки клинических рекомендаций с использованием системы GRADE. Членами Комитета подписано соглашение и раскрыты все потенциальные конфликты интересов в соответствии с политикой ERS и ATS.

Обзор доказательств и разработка клинических рекомендаций

Данные клинические рекомендации разработаны на основе методики GRADE [1]. Клинические проблемы отобраны клиницистами по их клинической значимости и приоритету. Методистами осуществлен поиск литературы и оценен их доказательный уровень. Поиск литературы проводился по ключевым словам и словам из текста в базе MEDLINE и Регистре контролируемых исследований библиотеки Cochrane (CENTRAL); круг поиска ограничивался исследованиями с участием больных, статьями или абстрактами на английском языке. Последний этап поиска выполнен в ноябре 2016 г.

Комитетом определены интересующие результаты исследований (исходы) для каждой клинической проблемы, которые оценивались по их относительной значимости, исходя из перспективы для пациента с ОДН, — от «незначимой» до «очень значимой» [2]. Такая классификация клинических проблем помогает сфокусировать внимание на наиболее важных для пациента исходах и позволяет прояснить ситуацию при потенциальных разногласиях между экспертами. Для данных клинических рекомендаций очень значимыми исходами были признаны следующие: летальность, необходимость интубации и нозокомиальная пневмония. Эти исходы оценивались для всех клинических проблем за исключением паллиативной терапии (см. раздел Проблема 7), для которой приоритетным для пациента исходом признана

одышка. Для клинических проблем, к которым нельзя применить понятие «очень значимый исход», при оценке доказательств рассматривались другие важные исходы.

В соответствии с методикой GRADE надежность оценки каждого исхода охарактеризована как высокая, средняя, низкая и очень низкая. Для облегчения процесса обсуждения каждой рекомендации использовалась концепция доказательств GRADE для принятия решения [3, 4]. Эта концепция гарантирует, что при разработке рекомендаций будут учтены следующие факторы: качество доказательств, баланс между желательными и нежелательными последствиями, предпочтения пациента, равные права всех пациентов на использование ресурсов и медицинскую помощь, приемлемость и доступность вмешательства для всех заинтересованных сторон. Сила рекомендацией определялась по общему согласию. Комитетом единогласно принята окончательная формулировка и обоснование каждой рекомендации (например, разделение на подгруппы, объяснение и внедрение).

Каждая рекомендация определена как сильная или условная [5]. Как подчеркивается в GRADE, для сильной рекомендации авторами используется формулировка «мы рекомендуем», для условной — «мы полагаем». В табл. 1. приведена интерпретация рекомендаций для разных заинтересованных сторон (больные, врачи, организаторы здравоохранения). Более подробное описание методологии, использованной для разработки данных рекомендаций, можно найти в дополнительных материалах.

Подготовка публикации

Для каждой рекомендации были написаны резюме и обоснование, в которых суммированы обобщенная оценка эффекта, надежность доказательств и соответствующие факторы согласно концепции принятия решения. Комитет был разделен на пары или группы из 3 членов, ответственные за разработку отдельных компонентов рекомендаций. Статьи, указанные в резюме, были отобраны экспертами для того, чтобы сделать акцент на доказательствах, поло-

Таблица 1
Интерпретация сильных и условных рекомендаций для всех заинтересованных сторон
(больные, врачи, организаторы здравоохранения)

Table 1
Interpretation of strong and conditional recommendations for stakeholders
(patients, clinicians and healthcare policy makers)

	Сильная рекомендация	Слабая рекомендация
Для больных	Большинство пациентов в данной ситуации согласны с рекомендованным планом мероприятий и только немногие не согласны с ним	Большинство больных в данной ситуации согласны с предлагаемыми мероприятиями, но многие не согласны
Для врачей	Большинство больных должны получать рекомендованную терапию. Выполнение этих рекомендаций может использоваться как критерий качества медицинской помощи или индикатор квалификации врача. Пациент может самостоятельно принять решение в соответствии со своими предпочтениями	Разные пациенты могут сделать разный выбор, при лечении должны учитываться их личные обстоятельства. Эти обстоятельства могут включать предпочтения больного и его родственников
Для организаторов здравоохранения	Эти рекомендации можно адаптировать к большинству ситуаций, в т. ч. использовать как индикатор квалификации врача	Организаторам здравоохранения потребуется активное обсуждение. Решение может различаться в разных регионах. Индикаторы квалификации врачей должны учитывать адекватное принятие решения о тактике ведения больного

женных в основу рекомендаций (как правило, самых крупных, значимых или наиболее тесно связанных с клинической проблемой PICO).

Затем компоненты рекомендаций были объединены и обсуждены всеми членами Комитета. Окончательная версия была отправлена в ERS и ATS для рецензирования.

Соглашение о конфиденциальности и конфликт интересов

Члены Комитета подписали соглашение о конфиденциальности и раскрыли все потенциальные конфликты интересов в соответствии с политикой ERS. За анализ всех потенциальных конфликтов отвечали сопредседатели Комитета. После этого анализа членам Комитета было разрешено участвовать во всех этапах разработки рекомендаций.

Как использовать рекомендации

Клинические рекомендации ERS / ATS по применению НВЛ в критически тяжелых случаях создают основу для принятия рационального решения как врачами, так и самим пациентом. Врачи, пациенты, финансисты, организаторы здравоохранения и юридические органы не должны воспринимать эти рекомендации как обязательное требование. Ни в одних рекомендациях не могут быть учтены все индивидуальные клинические обстоятельства каждого больного, поэтому при оценке действий медицинского работника данные рекомендации не должны восприниматься как догма. Положения о предпочтениях пациента и примечания, сопровождающие каждую рекомендацию, являются обобщающими и призваны помочь в их интерпретации.

Клинические проблемы PICO и рекомендации

Проблема 1. Следует ли использовать неинвазивную вентиляцию легких при обострении хронической обструктивной болезни легких?

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — очень частая причина госпитализации. Примерно у 20 % лиц, госпитализированных по поводу ХОБЛ, отмечается гиперкапническая дыхательная недостаточность (ГКДН), которая диагностируется при поступлении в стационар [6] или развивается в период стационарного лечения [7] и является индикатором повышенного риска летального исхода [6–8]. ОДН, приводящая к острому респираторному ацидозу (ОРА) или острому ацидозу на фоне хронического, который в данных рекомендациях в дальнейшем будет именоваться как ОРА, развивается, когда дыхательные мышцы не в состоянии поддерживать адекватную альвеолярную вентиляцию, несмотря на высокую активность диафрагмы [9]. Возможно, при обострении ХОБЛ гиперинфляция также вносит определенный вклад в дисфункцию дыхательных мышц. При нагрузке, превышающей возможности респираторной мышечной помпы, развивается паттерн быстрого поверхностного дыхания, который характеризуется увеличением частоты дыхания при небольшом дыхательном объеме. Этот паттерн, хотя и не всегда «выгоден» с точки зрения

энергетических затрат дыхательных мышц, имеет сложный патофизиологический механизм и приводит к снижению адекватной альвеолярной вентиляции. В результате нарастает уровень диоксида углерода (CO_2) в артериальной крови, что приводит к респираторному ацидозу. Таким образом, ключевыми параметрами при первоначальном осмотре пациента с риском развития ОРА ($\text{pH} \leq 7,35$) являются частота дыхания, движения грудной и брюшной стенок и газовый анализ артериальной крови. У многих пациентов с ХОБЛ исходно отмечается гиперкапния, и развитие ацидоза означает появление острой ГКДН на фоне хронической.

Двухуровневая НВЛ показана лицам с обострением ХОБЛ в следующих клинических ситуациях [10]:

- для предотвращения ОРА, т. е. если артериальное давление CO_2 (PaCO_2) нормальное или повышенное, но при этом pH в норме (см. раздел Проблема 1а);
- для предотвращения эндотрахеальной интубации и инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) при легком или умеренном ацидозе и респираторном дистрессе, а также для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния до необходимости начать ИВЛ (см. раздел Проблема 1б);
- как альтернатива ИВЛ при тяжелом ацидозе и более тяжелом респираторном дистрессе (см. раздел Проблема 1б).

Двухуровневая НВЛ также может применяться как единственный метод вентиляционной поддержки у больных, которым ИВЛ не показана или которые от нее отказываются.

Проблема 1а. Следует ли для предотвращения респираторного ацидоза применять неинвазивную вентиляцию легких при острой дыхательной недостаточности, обусловленной обострением хронической обструктивной болезни легких?

В рандомизированном исследовании [11], в котором сравнивалась двухуровневая НВЛ со стандартной кислородотерапией, критериями включения пациентов с ХОБЛ ($n = 52$) являлись недавнее появление одышки и $\text{pH} > 7,30$ (среднее pH у рандомизированных — в пределах нормы). Это означало, что у большинства включенных в исследование ОРА отсутствовал. НВЛ плохо переносилась и не влияла на частоту интубации (8 % — в группе НВЛ и 7 % — в группе контроля) и летальность (4 % — в группе НВЛ и 7 % — в группе контроля). Однако по сравнению со стандартной кислородотерапией на фоне НВЛ через 1 ч и на 2-й день уменьшались одышка, оцененная по шкале Борга. После удаления из анализа данных 1 пациента с показателями, которые резко отличались от остальных, получено статистически достоверное снижение длительности госпитализации на фоне двухуровневой НВЛ по сравнению с контрольной группой (3 дня vs 7 дней).

В исследованиях [12–14] (2 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) и 1 проспективное наблюдательное) средний уровень pH был слегка ацидотическим, что снова доказывает, что

в исследования включены лица без ОРА. Ни в одном из исследований преимуществ двухуровневой НВЛ не получено. В крупном исследовании [15] ($n = 342$), в котором двухуровневая НВЛ была начата в течение 24–48 ч от момента поступления в стационар, среди пациентов со средним уровнем рН – 7,35 при рандомизации уменьшилась доля лиц с показаниями для интубации по сравнению с получавшими стандартную кислородотерапию (1,4 % vs 4,6 %; $p = 0,002$), хотя различия в летальности отсутствовали. По результатам анализа подгруппы больных с рН > 7,35 ($n = 151$) показано, что НВЛ была более эффективна при наличии показаний к интубации, чем при отсутствии таковых (9 из 80 vs 2 из 71; $p = 0,045$), но эти подгруппы также не различались по летальности. НВЛ в этом исследовании начиналась намного позже, чем в других (в течение 24–48 ч после поступления в стационар), и число пациентов, состояние которых ухудшилось до потребности в эндотрахеальной интубации, было высоким, несмотря на легкий ацидоз. Основное внимание у лиц с ХОБЛ при ГКДН без ацидоза должно уделяться медикаментозной терапии и, что особенно важно, кислородотерапии, целью которой является поддержание сатурации на уровне 88–92 % [16]. *M.A.Austin et al.* [17] показана лучшая выживаемость у больных ХОБЛ, транспортированных в стационар с кислородной поддержкой, позволяющей сохранять указанный уровень сатурации.

Рекомендации

Эксперты полагают, что НВЛ не должна применяться при обострении ХОБЛ с гиперкапнией без ацидоза (условная рекомендация, низкая надежность доказательств).

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. Суммарный анализ оказался весьма неопределенным, однако продемонстрировано, что при двухуровневой НВЛ летальность не снижается (относительный риск (ОР) – 1,46; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,64–3,35), но уменьшается потребность в интубации (ОР – 0,41; 95%-ный ДИ – 0,18–0,72). Учитывая недостаточный объем надежных доказательств, которые продемонстрировали бы эффективность НВЛ при обострении ХОБЛ у лиц без ацидоза, а также вероятность неблагоприятных воздействий, данная рекомендация оценена Комитетом как условная против использования двухуровневой НВЛ в подобных случаях.

Проблема 16. Следует ли применять неинвазивную вентиляцию легких при острой гиперкапнической дыхательной недостаточности на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких?

Двухуровневая неинвазивная вентиляция легких для предотвращения интубации

Лица с рН 7,25–7,35 при отсутствии метаболических причин ацидоза, как правило, не нуждаются в инту-

бации и ИВЛ. Для таких случаев существует мощная доказательная база в поддержку применения двухуровневой НВЛ [11–34]. Улучшение либо рН, либо частоты дыхания, либо обоих параметров (в идеале) является хорошим прогностическим признаком благоприятного исхода при использовании НВЛ. Положительный ответ на НВЛ почти всегда развивается в первые 1–4 ч от начала вентиляции [35]. При этом в случае двухуровневой НВЛ уменьшается ощущение одышки, потребность в немедленной интубации и переводе в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и, скорее всего, сокращается длительность пребывания в стационаре, повышается выживаемость. Показано уменьшение как респираторных, так и нереспираторных инфекционных осложнений [36, 37]. Ни в одном клиническом исследовании не был получен худший исход заболевания при использовании двухуровневой НВЛ по сравнению со стандартным ведением без вентиляционных вмешательств, хотя в исследовании [14] у больных ХОБЛ показана тенденция к повышению летальности на фоне НВЛ, что объясняется отсроченным переводом на ИВЛ. В таких случаях проведение двухуровневой НВЛ оказалось также экономически выгодным [38].

Двухуровневая неинвазивная вентиляция легких как альтернатива первоочередной эндотрахеальной интубации

В исследованиях [24, 27] двухуровневая НВЛ сравнивалась непосредственно с ИВЛ. Среднее рН составило 7,20, что значительно ниже, чем в упомянутых исследованиях. В исследовании *G.Conti et al.* [24] показана одинаковая выживаемость в обеих группах, но в случае успешной НВЛ отмечены следующие преимущества: более кратковременное пребывание в ОИТ и в стационаре в целом, меньшее число осложнений, более низкая потребность в кислородотерапии у пациентов, у которых кислород ранее не использовался, более редкие повторные госпитализации в течение последующего года. Однако установлены и важные исключения: потребность в экстренной интубации в связи с остановкой дыхания, эпизоды апноэ, психомоторное возбуждение с необходимостью седации, брадикардия < 60 в минуту и снижение систолического артериального давления < 80 мм рт. ст. В исследование *M.Jurjevic et al.* [27] включены пациенты, по характеристикам сопоставимые с таковыми, принимавшими участие в работе *G.Conti et al.* [24], но критерии включения и основные конечные показатели не были точно определены. При этом показано, что ИВЛ приводила к более быстрому уменьшению физиологических нарушений в первые несколько часов, но также сопровождалась увеличением общей продолжительности вентиляции и пребывания в ОИТ. Летальность в обеих группах была одинаковой. У больных, получавших двухуровневую вентиляцию, отмечено меньше эпизодов вентиляционной пневмонии, они реже нуждались в трахеостомии. Кома обычно расценивается как противопоказание к НВЛ, однако в крупной серии наблюдений *G.G.Diaz et al.* [39] разницы в исходах у лиц с гиперкапнической комой и без таковой

не получено. Двухуровневая НВЛ в ОИТ при обострении ХОБЛ также экономически выгодна; в канадском исследовании [40] получена экономия в 3 442 канадских доллара на каждого госпитализированного пациента.

Рекомендации

Двухуровневую НВЛ эксперты рекомендуют использовать при ОДН на фоне обострения ХОБЛ и ОРА или остром ацидозе на фоне хронического ($pH \leq 7,35$) (сильная рекомендация, высокая надежность доказательств).

Также рекомендуется проводить пробную двухуровневую НВЛ у лиц, которые нуждаются в эндотрахеальной интубации и ИВЛ, за исключением случаев, когда состояние пациента резко ухудшается (сильная рекомендация, средняя надежность доказательств).

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам суммарного анализа показано, что в этой популяции при двухуровневой НВЛ снижаются летальность (ОР – 0,63; 95%-ный ДИ – 0,46–0,87; высокая надежность) и потребность в интубации (ОР – 0,41; 95%-ный ДИ – 0,33–0,52; средняя надежность). Также показано снижение частоты нозокомиальной пневмонии на фоне двухуровневой НВЛ (отношение шансов (ОШ) – 0,26; 95%-ный ДИ – 0,08–0,81; низкая надежность).

По мнению экспертов Комитета, основанному на данных обзора существующих доказательств, установлено, что ожидаемые положительные эффекты двухуровневой НВЛ в случае гиперкапнической ОДН, обусловленной обострением ХОБЛ, определенно перевешивают ожидаемые нежелательные явления. Это актуально при любой тяжести состояния, но в случае более тяжелого состояния требуется и более осторожный подход.

Практические рекомендации:

- двухуровневая НВЛ должна обсуждаться при $pH \leq 7,35$; $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст. и частоте дыхания > 20 – 24 в минуту, несмотря на стандартную лекарственную терапию;
- двухуровневая НВЛ остается методом выбора у госпитализированных больных ХОБЛ с ОРА. Не существует нижнего предела pH, меньше которого пробная НВЛ не должна применяться, однако чем ниже pH, тем выше риск неэффективности НВЛ; следует тщательно наблюдать пациентов и при отсутствии улучшения иметь возможность быстрого перевода на эндотрахеальную интубацию и ИВЛ.

Проблема 2а. Следует ли применять неинвазивную вентиляцию легких при острой дыхательной недостаточности, обусловленной кардиогенным отеком легких?

Опубликовано свыше 30 исследований по применению СРАР и / или НВЛ при кардиогенном отеке

легких (КОЛ) при сравнении этих методов между собой или со стандартной терапией. Большинство этих исследований являлись небольшими одноцентровыми и охватывали в общей сложности период в 30 лет. За это время тактика ведения пациентов с КОЛ на фоне острого коронарного синдрома (ОКС) претерпела значительные изменения, так же, как и критерии включения и исключения. Лица с кардиогенным шоком практически всегда исключались из исследований и поэтому в данные рекомендации по НВЛ они не включались. Из большинства исследований также исключались нуждавшиеся в экстренной ревазуляризации, а в некоторых случаях – и пациенты с ОКС.

Патофизиология ДН при КОЛ включает снижение комплаенса респираторной системы и альвеолярный отек в связи с повышением капиллярного давления при систолической дисфункции левого желудочка или без таковой [41]. В этом контексте при НВЛ (как двухуровневой, так и СРАР) может быть улучшена респираторная механика и облегчена работа левого желудочка за счет снижения постнагрузки [42]. Этого можно достичь и при уменьшении колебаний отрицательного давления, генерируемого дыхательными мышцами.

A. Gray et al. (2008) [43] опубликовано самое крупное многоцентровое исследование с участием 26 отделений неотложной помощи, в котором больные ($n = 1\ 069$) в рандомизированном порядке получали СРАР, двухуровневую НВЛ или стандартную кислородотерапию. В этом исследовании получено физиологическое улучшение в группах СРАР и двухуровневой НВЛ по сравнению с группой стандартной терапии, но разница в потребности в интубации и летальности через 7 и 30 дней отсутствовала. Однако интерпретация этих результатов ограничена высокой частотой перекреста (56 (15 %) из 367 больных в группе кислородотерапии были переведены в группу двухуровневой НВЛ). Впоследствии опубликованы 5 систематических обзоров [44–48], в которые были включены и упомянутое исследование, и более поздние работы. По результатам всех обзоров единогласно сделаны следующие выводы:

- при НВЛ снижается потребность в интубации;
- НВЛ связана со снижением внутрибольничной летальности;
- НВЛ не связана с повышением частоты инфаркта миокарда (эти опасения появились в исследовании [49], в котором сравнивались НВЛ и СРАР);
- СРАР и НВЛ одинаково влияют на указанные исходы.

Рекомендации

У пациентов с ОДН, обусловленной КОЛ, эксперты рекомендуют проводить либо двухуровневую НВЛ, либо СРАР (сильная рекомендация, средняя надежность доказательств).

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам

суммарного анализа продемонстрировано, что в указанной популяции при НВЛ снижаются летальность (ОР – 0,80; 95%-ный ДИ – 0,66–0,96; средняя надежность) и потребность в интубации (ОР – 0,60; 95%-ный ДИ – 0,44–0,80; низкая надежность). При НВЛ повышалась частота инфаркта миокарда, хотя этот вывод основан на доказательствах очень низкой надежности (ОШ – 1,18; 95%-ный ДИ – 0,95–1,48). По мнению экспертов Комитета, основанном на данных приведенного обзора доказательств, ожидаемые положительные эффекты НВЛ при ОДН, обусловленной КОЛ, определенно перевешивают ожидаемые нежелательные явления. Учитывая обоснованное нежелание включать в исследования эффективности НВЛ при КОЛ лиц с ОКС или кардиогенным шоком, приведенные выше рекомендации к этим подгруппам неприменимы. Данные рекомендации относятся как к двухуровневой НВЛ, так и к СРАР, поскольку при обзоре доказательств выявлен положительный эффект обоих вмешательств по сравнению со стандартной терапией. Для того чтобы предпочесть одно из этих вмешательств другому, на сегодняшний день доказательств недостаточно. Преимущества СРАР перед двухуровневой НВЛ заключаются в более простой технологии, более легкой синхронизации и потенциально менее дорогом оборудовании, но важность этих факторов на адекватном уровне пока не оценивалась.

Проблема 26. Следует ли для предотвращения ухудшения состояния больного применять пробную СРАР на догоспитальном этапе при острой дыхательной недостаточности, обусловленной кардиогенным отеком легких?

Эффективность двухуровневой НВЛ или СРАР при КОЛ на догоспитальном этапе изучалась в 6 одноцентровых РКИ. При этом 4 исследования были сосредоточены на остром КОЛ, еще в 2 были включены подгруппы лиц с КОЛ в составе популяции пациентов с ОДН (КОЛ отмечен в 44 из 69 случаев в исследовании *J.Thompson et al.* [50] и в 25 из 49 – в исследовании *M.S.Roessler et al.* [51]). Исследования выполнялись в разных условиях и были неоднородными: в 4 использовалась СРАР, в 4 – двухуровневая НВЛ; 5 исследований проведены в Европе с участием врачей при поддержке службы медицинской помощи на дому, 1 исследование выполнено в Канаде в условиях догоспитальной медицинской помощи, все процедуры осуществлялись только сотрудниками, оказывавшими медицинскую помощь на дому. Частота интубации в исследованиях различалась, вероятно, за счет тяжести состояния больных или уровня подготовки медперсонала. В исследовании [52] сравнивались ранние или поздние сроки проведения НВЛ, тогда как в остальных использовалась контрольная группа, которую составили пациенты, получавшие стандартную лекарственную терапию.

Рекомендация

Эксперты полагают, что при ОДН, обусловленной КОЛ, следует применять СРАР или двухуровневую

НВЛ на догоспитальном этапе (условная рекомендация, низкая надежность доказательств).

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам суммарного анализа показано, что в указанной популяции при НВЛ снижаются летальность (ОР – 0,8; 95%-ный ДИ – 0,45–1,70; средняя надежность) и потребность в интубации (ОР – 0,31; 95%-ный ДИ – 0,17–0,55; низкая надежность). В целом оксигенация повышается, а балльная оценка одышки снижается быстрее на фоне СРАР или двухуровневой НВЛ, чем в контрольных группах. В некоторых исследованиях получено снижение летальности на фоне применения двухуровневой НВЛ [50], но этот эффект нестабилен.

Гетерогенность дизайнов исследований, медицинский персонал и критериев отбора больных не позволяют сформулировать рекомендации по применению НВЛ при КОЛ на догоспитальном этапе. В целом результаты опубликованных исследований положительные, но эксперты делают акцент на должной подготовке медперсонала и адекватной инфраструктуре, включая сотрудничество с отделениями неотложной помощи перед началом лечения. Необходимы дальнейшие исследования догоспитального применения двухуровневой НВЛ в сравнении с СРАР при соответствующем уровне отбора пациентов, подготовки медперсонала и сотрудничества с отделениями неотложной помощи.

Проблема 3. Следует ли применять неинвазивную вентиляцию легких при острой дыхательной недостаточности, обусловленной приступом бронхиальной астмы?

Основным признаком приступа бронхиальной астмы (БА) является внезапность развития и обратимость бронхоконстрикции, которая сопровождается повышением бронхиального сопротивления разной степени тяжести. Острые изменения механической нагрузки (в основном резистивной) приводят к гиперинфляции, увеличению усилия дыхательных мышц и одышке. При гиперинфляции также снижается эффективность работы дыхательной мускулатуры, поэтому респираторная помпа непременно истощается, что приводит к гиперкапнии [53].

В подобных случаях наряду с традиционной медикаментозной терапией целью НВЛ является не только уменьшение работы дыхательных мышц, которая значительно возрастает во время эпизодов острой бронхоконстрикции, но и улучшение вентиляции, уменьшение ощущения одышки и возможность избежать интубации и ИВЛ.

Исследований по этой проблеме опубликовано немного, вероятно, в связи с тем, что значение этой проблемы невелико (приступы БА, требующие госпитализации в ОИТ, встречаются редко). В одном из физиологических исследований поддерживается применение СРАР. По результатам исследования [54] показано, что у пациентов с БА после провокации гистамином, вызвавшей острую бронхо-

констрикцию, при применении СРАР (среднее давление — 12 мм вод. ст.) существенно снизился показатель энергетических затрат (произведение времени и давления респираторных мышц) по сравнению со спонтанным дыханием; это объясняется изменениями механики и паттерна дыхания.

В нескольких неконтролируемых исследованиях и РКИ традиционное лечение больных с приступом БА сравнивалась с НВЛ [55, 56]. В неконтролируемых исследованиях показано физиологическое улучшение в отдельных случаях, тогда как в РКИ и мета-анализе различий в клинически значимых исходах не получено [57]. В ретроспективном наблюдательном исследовании *M.M.Fernandez et al.* [58] описаны 3 типа больных, госпитализированных в ОИТ по поводу приступа БА: с острой тяжелой, почти фатальной, БА, нуждающиеся в экстренной интубации; хорошо ответившие на лекарственную терапию; не ответившие на лекарственную терапию лица, получавшие НВЛ, в основном с хорошим эффектом (небольшая группа). В РКИ с участием больных БА преимущественно изучались физиологические параметры, такие как улучшение пиковой скорости выдоха, при этом получены некоторые положительные результаты.

В недавно опубликованном ретроспективном когортном исследовании [59], проводимом в 97 больницах США в течение 4 лет, НВЛ у лиц с приступом БА ($n = 13\,930$) использовалась в 556 (4%), а ИВЛ — в 668 (5%) случаях. Частота неэффективности НВЛ (которая определялась как интубация) составила 26 (4,7%) случаев. Внутрибольничная летальность среди получавших ИВЛ без предшествующей пробной НВЛ при неэффективной попытке НВЛ и эффективной НВЛ составила 14,5; 15,4 и 2,3% соответственно.

Рекомендация

Учитывая ненадежность доказательств, эксперты не смогли выработать рекомендацию по применению НВЛ при ОДН, обусловленной приступом БА.

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам суммарного анализа показано, что в данной популяции НВЛ оказывает неопределенный эффект на летальность, частоту интубаций (ОР — 4,48; 95%-ный ДИ — 0,23–89,23; очень низкая надежность) и длительность пребывания в ОИТ (средняя разница — 0,3; 95%-ный ДИ — 0,63–1,23). Вероятно, при НВЛ улучшается объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (средняя разница — 14,02; 95%-ный ДИ — 7,73–20,32; низкая надежность) и пиковая скорость выдоха (средняя разница — 19,97; 95%-ный ДИ — 15,01–24,93; низкая надежность). Недостаточный объем доказательств не позволяет выработать рекомендацию по применению НВЛ при приступе БА. В исследованиях показана более быстрая обратимость бронхиальной обструкции и более низкая потребность в госпитализации, чем при стан-

дартной терапии; это может отражать бронходилатационный эффект положительного давления в дыхательных путях, но при отсутствии каких-либо доказательств положительного влияния НВЛ на частоту интубации или выживаемость. Экспертами Комитета расценено, что потенциальный желаемый результат не превышает риск нежелательных эффектов. Однако учитывая возможность перекреста между ХОБЛ и БА, в подгруппе пациентов с диагностированной БА и фиксированной бронхиальной обструкцией (что делает их похожими на больных ХОБЛ) можно обсуждать применение двухуровневой НВЛ.

Проблема 4. Следует ли применять неинвазивную вентиляцию легких при острой дыхательной недостаточности у иммунокомпрометированных больных?

У иммунокомпрометированных больных ОДН является основным показанием к направлению в ОИТ. В существующих на сегодняшний день публикациях поддерживается использование НВЛ как терапии первой линии в ведении легкой или средне-тяжелой ОДН в отдельных случаях иммуносупрессии различного генеза. В нескольких исследованиях описан положительный эффект НВЛ, хотя в ОИТ обязательны строгое мониторирование состояния пациентов и активный подход к использованию ИВЛ [60–62]. В крупном многоцентровом итальянском наблюдательном исследовании [63] изучались клинические эффекты НВЛ у гематологических больных ($n = 1\,302$), направленных в ОИТ по поводу ОДН, при этом подтвердилось, что НВЛ является самостоятельным прогностическим фактором выживаемости. Аналогичным образом, раннее начало СРАР расценивается как практический, простой и недорогой метод предотвращения дальнейшего ухудшения дыхательной функции и развития осложнений у лиц данной категории [64]. Однако в недавно опубликованном многоцентровом рандомизированном исследовании с участием иммунокомпрометированных больных ($n = 374$) раннее начало НВЛ в сравнении со стандартной кислородотерапией не привело к снижению летальности, инфекций, ассоциированных с пребыванием в ОИТ, длительности ИВЛ или сроков пребывания в ОИТ [65].

Кроме того, в недавнем вторичном *post-hoc* анализе данных иммунокомпрометированных пациентов с ОДН, включенных в крупное исследование [66], показано отсутствие влияния НВЛ как на частоту интубаций, так и на выживаемость.

Рекомендация

Эксперты высказываются за раннее начало НВЛ у иммунокомпрометированных лиц с ОДН (условная рекомендация, средняя надежность доказательств).

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам суммарного анализа показано, что применение НВЛ в данной популяции приводит к снижению леталь-

ности (ОР – 0,68; 95%-ный ДИ – 0,53–0,88; средняя надежность), потребности в интубации (ОР – 0,71; 95%-ный ДИ – 0,58–0,87; средняя надежность) и частоты развития нозокомиальной пневмонии (ОР – 0,39; 95%-ный ДИ – 0,20–0,76; низкая надежность). На основании обзора доказательств экспертами Комитета сделан вывод о том, что ожидаемые положительные эффекты НВЛ у иммунокомпрометированных больных с ОДН в большинстве ситуаций перевешивают ожидаемые нежелательные эффекты. Данные рекомендации относятся как к двухуровневой НВЛ, так и к раннему началу СРАР, поскольку посредством существующих доказательств продемонстрирован положительный эффект обоих вмешательств по сравнению со стандартной терапией. Кроме того, в недавнем РКИ [67] показаны преимущества высокопоточной кислородотерапии (ВПКТ) через назальные канюли перед двухуровневой НВЛ относительно интубации и летальности. Требуются дальнейшие исследования для установления преимуществ этого метода лечения перед НВЛ у иммунокомпрометированных лиц с ОДН.

Проблема 5. Следует ли применять неинвазивную вентиляцию легких при острой дыхательной недостаточности *de novo*?

Под ДН *de novo* подразумевается ДН, возникшая без предшествующие хронических респираторных заболеваний. У большинства пациентов указанной категории развивается гипоксемическая ДН, которая обычно диагностируется при выраженной гипоксемии (соотношение давления кислорода в артериальной крови и фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (PaO_2 / FIO_2) ≤ 200), тахипноэ (частота дыхания > 30 – 35 в минуту) и отсутствии диагноза ХОБЛ (например, при пневмонии и / или остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС)). Таким образом, лица с КОЛ или послеоперационным респираторным дистресс-синдромом не рассматриваются как имеющие ОДН *de novo*, хотя и были включены в некоторые исследования, поскольку патофизиология этих состояний различается, как и показания к НВЛ и ее исходы.

Иногда непросто определить, имеет ли пациент все признаки ОРДС [68], особенно у интубированных больных, поскольку при этом невозможно точно измерить вдыхаемую фракцию кислорода, а положительное конечное экспираторное давление не используется или его уровень нельзя точно определить (например, при ВПКТ). В связи с этим экспертами в данных рекомендациях рассматривались только исследования с участием больных с гипоксемической ДН, внебольничной пневмонией и ОРДС. НВЛ применялась в таких случаях с целью улучшения оксигенации, облегчения вентиляции, снижения работы дыхания и уменьшения одышки во избежание интубации и снижения риска осложнений, связанных с ИВЛ.

Недостатками НВЛ по сравнению с ИВЛ в достижении поставленных целей при ОДН *de novo* явля-

ются недостаточно эффективное уменьшение работы дыхания в отличие от ГКДН, при которой возможность уменьшить работу дыхания с помощью НВЛ четко доказана. У больных с ОРДС продемонстрировано, что при применении неинвазивной респираторной поддержки давлением может уменьшиться инспираторное усилие по сравнению с отсутствием инспираторной поддержки только в том случае, если уровень этого давления достаточен [69]. К слову, дыхательный объем при НВЛ может быть значительно повышен, особенно когда добавляется высокое инспираторное давление, что приводит к дальнейшему повышению инспираторной потребности при гипоксемической ОДН [70]. Следовательно, общее давление, необходимое для раздувания легких, при НВЛ может быть избыточным. Такое высокое транспульмональное давление и, как результат, большой дыхательный объем, могут усугубить повреждение легких, если сохраняются в течение длительного времени. Возможно, хотя и не доказано, НВЛ эффективна без существенного увеличения дыхательного объема, однако необходимы дальнейшие исследования в этой области [71].

ИВЛ при гипоксемической ДН определенно уменьшает работу дыхания и позволяет полностью отключить работу дыхательных мышц, если требуется полный контроль над дыханием, – эффект, позволяющий у больных с шоком перераспределить кровотоки от дыхательных мышц к другим органам и таким образом устранить шок [72]. Возможность НВЛ достичь оптимальных показателей давления для надежного снижения работы дыхания при гипоксемической ОДН сомнительна, т. к. высокое давление нередко приводит к повышенной утечке воздуха, инсuffляции желудка и плохо переносится [69]. Таким образом, возможность использовать протективные вентиляционные методики (например, поддержание низкого дыхательного объема 6 мл / кг должной массы тела) может быть труднее с помощью НВЛ по сравнению с ИВЛ [73, 74]. Некоторые доказательства даже поддерживают идею, что при тяжелой легочной патологии спонтанная вентиляция может нанести вред, аналогичный вентиляционному повреждению легких [75–77], т. к. при этом вентиляционная поддержка сочетается со спонтанным дыхательным усилием.

По окончании НВЛ гипоксемия и усиленная работа дыхания сразу же возобновляются, что объясняет риск, связанный с перерывами в НВЛ. Авторы некоторых исследований последних лет предлагают, что эти негативные эффекты можно ослабить благодаря применению ВПКТ через назальные канюли при перерывах в НВЛ (при этом используются специальные назальные канюли для доставки подогретой и увлажненной оксигенированной газовой смеси с потоком от 30 до 60 л / мин) или увеличивая продолжительность эпизодов НВЛ [78]. Кроме того, длительность и переносимость НВЛ зависят от типа интерфейса; показано, что использование шлема переносится больными лучше и в течение более длительного времени [79–82].

НВЛ при ОДН *de novo* может применяться и как превентивная стратегия для предотвращения интубации. В пилотном исследовании [83] с участием больных с ранним ОРДС ($PaO_2 / FIO_2 > 200$ и ≤ 300) показано, что можно избежать интубации и снизить уровень цитокинов. Однако результаты этого исследования не были повторены. НВЛ также успешно применялась как альтернатива интубации, но такие сообщения немногочисленны [84]. В исследованиях, получившие положительный результат, включались тщательно отобранные лица с гипоксемической не-ГКДН, преимущественно вызванной внебольничной или госпитальной пневмонией, не имевшие тяжелых нарушений функции органов, ишемии миокарда или аритмий и проблем, связанных с удалением секрета из дыхательных путей [29, 60, 85–87]. Положительные результаты исследований можно объяснить адекватным отбором пациентов.

До недавнего времени почти во всех исследованиях по НВЛ у больных с ОДН *de novo* НВЛ сравнивалась с кислородотерапией с применением стандартного оборудования (маска Вентури) или маски с резервуаром. Сейчас показано, что ВПКТ через назальные канюли имеет ряд преимуществ перед НВЛ, в т. ч. отмечаются более хорошая переносимость и уменьшение «мертвого» пространства [88]. В недавно опубликованном исследовании [67] ВПКТ через назальные канюли показано лучшее влияние на выживаемость по сравнению со стандартной кислородотерапией и двухуровневой НВЛ, хотя основной конечный показатель в этих группах достоверно не различался. ВПКТ через назальные канюли не рассматривается специально в данных рекомендациях; можно предполагать, что она будет играть большую роль в терапии ДН *de novo* в будущем.

Главный риск использования НВЛ при ОДН *de novo* связан с отсрочкой интубации при наличии показаний к ней [86]. К ранним признакам неэффективности НВЛ относятся более высокий балл при оценке тяжести состояния с помощью шкал, пожилой возраст, ОРДС или пневмония как причины ОДН или отсутствие улучшения состояния больного через 1 ч после начала НВЛ [89]. Причины неэффективности НВЛ в таких случаях окончательно не изучены, однако отмечено, что при неэффективной НВЛ установлен более высокий дыхательный объем до интубации [71] и большее число осложнений после интубации [90]. В исследованиях показано, что неэффективность НВЛ является самостоятельным фактором риска летального исхода в данной популяции, хотя при тщательном отборе больных для НВЛ, вероятно, этот риск может снизиться [91, 92].

Рекомендация

Учитывая ненадежность доказательств, эксперты не смогли разработать рекомендации по применению НВЛ при ОДН *de novo*.

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам

суммарного анализа показано, что при применении НВЛ в данной популяции снижаются летальность (ОР – 0,83; 95%-ный ДИ – 0,65–1,05) и потребность в интубации (ОР – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,63–0,89), хотя оба утверждения основаны на доказательствах низкой надежности. Показано, что у тщательно отобранных больных с изолированной ДН при НВЛ (если она проводится опытным специалистом), можно предотвратить интубацию [85]. В целом в исследованиях показано положительное влияние НВЛ на этот показатель, в отличие от, например, летальности. Описаны специфические риски, связанные с НВЛ, однако доказательств для разработки соответствующих рекомендаций пока недостаточно. Нужны дальнейшие исследования для повторной оценки этой проблемы в будущем. Учитывая, что в некоторых исследованиях выделены отдельные популяции с наиболее вероятным положительным эффектом НВЛ, пробная НВЛ должна проводиться при гипоксемической ДН, внебольничной пневмонии или ранних стадиях респираторного дистресс-синдрома при наличии опытных специалистов и тщательного отбора пациентов (при отсутствии таких противопоказаний, как ментальные нарушения, шок или полиорганная системная недостаточность), тщательном мониторинговании в ОИТ, повторной оценке состояния вскоре после начала НВЛ и немедленной интубации при отсутствии улучшения.

Проблема 6. Следует ли проводить неинвазивную вентиляцию легких при острой дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде?

Хирургические вмешательства, особенно затрагивающие диафрагму, анестезия и послеоперационный болевой синдром могут оказывать негативное влияние на респираторную систему и вызвать гипоксемию, снижение легочных объемов и ателектазы за счет диафрагмальной дисфункции [93]. Эти изменения легочной функции возникают в раннем послеоперационном периоде; дисфункция диафрагмы может сохраняться до 7 дней, приводя к значительным нарушениям оксигенации артериальной крови [94]. Поддержание адекватной оксигенации и предотвращение симптомов респираторного дистресса в послеоперационном периоде крайне важны, особенно при развитии таких легочных осложнений, как ОДН [95, 96].

В подобных клинических ситуациях нередко применяются и двухуровневая НВЛ, и СРАР. По результатам визуализационных исследований показано, что при НВЛ повышается воздухонаполнение легких и снижается число ателектазов в послеоперационном периоде у больных после крупных абдоминальных операций [93]. По результатам физиологических исследований отмечено, что при проведении СРАР и двухуровневой НВЛ эффективно повышаются воздухонаполнение легких и артериальная оксигенация, снижается число ателектазов без нежелательных гемодинамических эффектов в послеоперационном периоде после экстубации [93, 97].

Наддиафрагмальные хирургические вмешательства

В РКИ [98] показано, что в случае развития ДН после резекции легкого по поводу рака при НВЛ снижается потребность в реинтубации и сокращается внутрибольничная летальность. По сообщению *F.Stephan et al.* [96] показано, что в случае применения ВПКТ через назальные канюли у больных ($n = 830$), перенесших кардиоторакальные операции при риске развития ДН, частота неэффективности лечения (реинтубации) по сравнению НВЛ в интермиттирующем режиме не повысилась.

Хирургические вмешательства на брюшной полости и малом тазу

В проспективном наблюдательном исследовании с участием пациентов с ДН после абдоминальных хирургических вмешательств *S.Jaber et al.* [99] установлено, что при использовании НВЛ необходимость интубации отпала в 67 % случаев, сократилась длительность пребывания в стационаре и снижалась летальность по сравнению с интубацией. В рандомизированном исследовании *M.Antonelli et al.* [60] с участием больных ($n = 40$), перенесших трансплантацию одного органа (в основном печени) с развитием ДН в послеоперационном периоде, отмечено, что при НВЛ улучшилась оксигенация и снизилась потребность в трахеальной интубации по сравнению с традиционной терапией. *V.Squadrone et al.* [100] оценивались результаты применения СРАР с использованием шлема у пациентов ($n = 209$) после абдоминальных хирургических операций, у которых сразу после экстубации развилась гипоксемия без респираторных симптомов. В случае раннего начала СРАР значительно – с 10 до 1 % уменьшилась частота реинтубации ($p = 0,005$). *S.Jaber et al.* [95] недавно опубликованы результаты многоцентрового РКИ с участием больных ($n = 298$) с гипоксемической ОДН после абдоминальных хирургических вмешательств. При использовании НВЛ по сравнению со стандартной кислородотерапией отмечено снижение риска трахеальной реинтубации в течение 7 дней (46 % vs с 33 %; $p = 0,03$) и частоты инфекций, связанных с пребыванием в медицинском учреждении (31 % vs с 49 %; $p = 0,003$).

Рекомендации

Эксперты полагают, что при ОДН в послеоперационном периоде показана НВЛ (условная рекомендация, средняя надежность доказательств).

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам суммарного анализа показано, что при применении НВЛ в данной популяции послеоперационных больных снижаются летальность (ОР – 0,28; 95%-ный ДИ – 0,09–0,84; средняя надежность), потребность в интубации (ОР – 0,27; 95%-ный ДИ – 0,12–0,61; низкая надежность) и частота нозокомиальной пневмонии (ОР – 0,20; 95%-ный ДИ – 0,04–0,88; очень низкая надежность). Как СРАР, так и двухуровневая

НВЛ препятствуют запуску патофизиологических механизмов, предрасполагающих к развитию послеоперационной ДН. Доказательства свидетельствуют, что при использовании обоих указанных методов эффективно улучшаются клинические исходы в случае послеоперационной ОДН, особенно после хирургических вмешательств на грудной или брюшной полости. При НВЛ снижаются частота интубаций, нозокомиальных инфекций, длительность пребывания в стационаре, заболеваемость и летальность. Перед началом НВЛ у лиц с ОДН после операции прежде всего следует устранить такие хирургические осложнения, как утечка в анастомозе или внутрибрюшной сепсис. Затем, если пациент способен сотрудничать с врачом и переносить НВЛ, это лечение может быть начато безопасно.

Проблема 7. Следует ли применять неинвазивную вентиляцию легких у больных с острой дыхательной недостаточностью, получающих паллиативную помощь?

У лиц, получающих паллиативную помощь, интенсивность одышки, как правило, нарастает по мере приближения летального исхода. Пациент и его родственники ждут симптоматического облегчения. Клиницисты в таких ситуациях назначают опиоиды – лечение с высокой эффективностью в отношении уменьшения одышки, но с множеством нежелательных побочных эффектов, включая излишнюю седацию.

Общество критической медицинской помощи поручило Рабочей группе разработать клинические рекомендации по использованию НВЛ в рамках паллиативной помощи [101]. Помимо больных 1-го типа, у которых НВЛ применяется для поддержания жизненно важных функций при отсутствии ограничений в терапии, выделены конкретные цели для больных, получающих паллиативную помощь, которые были отнесены ко 2-му типу; эти пациенты отказались от интубации, но по-прежнему желали получить жизнеспасающую НВЛ для снижения риска летального исхода во время стационарного лечения. Пациенты 3-го типа стремятся облегчить симптомы, прежде всего одышку, а выживаемость для них – не главное. Большинство больных 3-го типа при поддержке своих родственников ставят целью комфортный уход из жизни, но некоторые из них заинтересованы в продлении жизни хотя бы на несколько часов при сохраненном сознании и коммуникативных способностях, поскольку они ждут родственников или должны завершить дела. В этом контексте НВЛ может быть эффективной, если при ее использовании уменьшатся одышка и респираторный дистресс без нежелательных последствий, таких как дискомфорт от использования лицевой маски или слишком долгое продление жизни. В крупном наблюдательном исследовании [102] с участием лиц, получавших НВЛ в ОИТ, показано, что у больных, у которых НВЛ была максимально возможной терапией, качество жизни было таким же, как и у пациентов без ограничений терапии, если они проживали ≥ 90 дней.

В 2 РКИ оценивалась способность НВЛ уменьшать одышку при поздних стадиях рака легкого. *D.Hui et al.* [103] получено одинаковое уменьшение одышки при НВЛ и ВПКТ, тогда как в более крупном многоцентровом исследовании [104] показано более выраженное уменьшение одышки на фоне НВЛ, особенно при гиперкапнии. В более поздних исследованиях отмечено, что при НВЛ может быть снижена доза морфина, необходимая для облегчения одышки, при лучшей сохранности когнитивной функции. В целом частота хорошей переносимости НВЛ такая же, как и при кислородотерапии (около 60 %).

Рекомендации

Эксперты полагают, что НВЛ может использоваться в рамках паллиативной помощи при выраженной одышке, раке или других заболеваниях в терминальной стадии (условная рекомендация, средняя надежность доказательств).

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам суммарного анализа показано, что в данной популяции при НВЛ уменьшается одышка, оцененная по шкале Борга (средняя разница – 0,89; 95%-ный ДИ – 0,79–0,99; средняя надежность), и снижается потребность в морфине (средняя разница – 32,4 мг; 95%-ный ДИ – 17,4–47,4; низкая надежность). Влияние на частоту дыхания и оксигенацию менее очевидно из-за значительной разницы в результатах и низкой надежности доказательств. Небольшое число исследований, различия в дизайне и относительно низкая распространенность этого метода в данной популяции не позволили разработать рекомендации по применению НВЛ в рамках паллиативной помощи. В целом полученные результаты положительные, но эксперты обращают внимание на необходимость соответствующего отбора больных и подготовку персонала, особенно если использование НВЛ не является обычной практикой в данном отделении паллиативной помощи.

Для пациентов 2-го типа рекомендации не разработаны из-за недостатка РКИ, однако в наблюдательных исследованиях применение НВЛ у лиц, отказавшихся от интубации, сопровождалось по крайней мере в некоторых случаях (при ХОБЛ и застойной сердечной недостаточности) удивительно высокими (> 30–60 %) внутрибольничной выживаемостью и качеством жизни в течение 3 мес., эквивалентными качеству жизни больных, получавших НВЛ без ограничений при поддерживающей терапии.

Проблема 8. Следует ли применять неинвазивную вентиляцию легких при острой дыхательной недостаточности, обусловленной травмой грудной клетки?

Эффективность двухуровневой НВЛ или СРАР при лечении ДН у лиц с травмой грудной клетки изучалась в 3 РКИ [105–107] и в небольшой подгруппе больных, включенных в исследование [85].

В исследованиях [85, 107] НВЛ сравнивалась с кислородотерапией, в [105, 106] – с ИВЛ.

В одноцентровом РКИ пациенты ($n = 69$) с травмой и ≥ 4 односторонними переломами ребер в рандомизированном порядке получали СРАР или ИВЛ [105]. В группе СРАР зарегистрировано 2 летальных исхода в стационаре по сравнению с отсутствием таковых в группе ИВЛ ($p > 0,05$). У лиц, рандомизированных в группу СРАР, отмечены значительно более короткое пребывание в ОИТ и более редкие нозокомиальные пневмонии. В РКИ [106] пациенты ($n = 52$) с множественными переломами ребер и гипоксией рандомизировано получали либо СРАР, либо ИВЛ, но ни по одному показателю статистической достоверности не получено. В исследовании [107] больные с травмой грудной клетки с разнообразными повреждениями и ДН рандомизировано получали НВЛ или ВПКТ (> 10 л / мин). Исследование было прекращено досрочно по результатам 2-го промежуточного анализа после включения в него пациентов ($n = 50$) со значительно более тяжелой гипоксемией (среднее $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 - 100,0 \pm 34,5$) по сравнению с другими работами. У получавших НВЛ отмечено значительно меньше интубаций (ОР – 0,20; 95%-ный ДИ – 0,05–0,87), что привело к существенному сокращению длительности пребывания лиц с НВЛ в ОИТ.

Последнее исследование было рандомизированным клиническим многоцентровым, больные с ДН разной этиологии получали НВЛ или стандартную кислородотерапию [85]. Из 105 пациентов с гипоксемией у 17 (16 %) установлены травмы грудной клетки. Показатели летальности и частоты интубации между группами достоверно не различались.

Рекомендации

Эксперты полагают, что НВЛ может использоваться в случае ДН на фоне травмы грудной клетки (условная рекомендация, средняя надежность доказательств).

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам суммарного анализа показано, что НВЛ в данной популяции приводит к снижению летальности (ОР – 0,55; 95%-ный ДИ – 0,22–1,41; средняя надежность), потребности в интубации (ОШ – 0,21; 95%-ный ДИ – 0,06–0,74; средняя надежность) и частоты нозокомиальных пневмоний (ОШ – 0,29; 95%-ный ДИ – 0,13–0,64; низкая надежность). Также получено сокращение длительности пребывания в ОИТ (средняя разница – 2,47 дня; 95%-ный ДИ – 1,5–3,45). Малое число исследований, гетерогенность дизайнов, разные группы сравнения (кислородотерапия или ИВЛ), разная степень тяжести заболевания при включении в исследование и разные причины ОДН (переломы ребер или множественные травмы грудной клетки) не позволяют выработать определенные рекомендации. Однако учитывая положительные в целом результаты, эксперты допус-

кают осторожное пробное назначение НВЛ в таких случаях при контроле болевого синдрома и нетяжелой гипоксемии.

Проблема 9. Следует ли применять неинвазивную вентиляцию легких при пандемии респираторных вирусных инфекций?

Использование НВЛ при тяжелом остром респираторном синдроме и других заболеваниях, передающихся воздушным путем, оценивалось в нескольких наблюдательных исследованиях и остается спорным. В этих исследованиях частота неэффективности НВЛ составила 30 и 33 % [108, 109] при отсутствии доказательств распространения вируса на медицинский персонал, если соблюдались адекватные меры предосторожности. Позже НВЛ применялась при ОДН на фоне инфекции гриппа АН1N1 с частотой неэффективности от 13 до 77 % [110–112]. Однако рандомизированная оценка эффективности НВЛ при таких пандемиях не проводилась.

Рекомендации

Учитывая неопределенность доказательств, эксперты не смогли выработать рекомендации по этому вопросу.

Обоснование

Несмотря на недостаток РКИ, в большинстве наблюдательных исследований получены положительные результаты, хотя мнения о возможном повышении риска передачи инфекции медперсоналу были неоднозначными. Эксперты считают предыдущие рекомендации против применения НВЛ при пандемии недоказанными. Несмотря на то, что осторожное пробное применение НВЛ у тщательно отобранных больных в центрах с большим опытом подобного лечения может быть целесообразным, для выработки рекомендаций требуются дальнейшие исследования.

Проблема 10. Следует ли использовать неинвазивную вентиляцию легких при острой дыхательной недостаточности, развившейся после экстубации?

Реинтубация после неуспешной экстубации представляет собой большую клиническую проблему. Частота неуспешной экстубации составляет 23,5 % [113]. В отличие от успешно экстубированных, больные, интубированные повторно по причине ДН, развившейся после первой экстубации, имеют более неблагоприятный прогноз, даже после стабилизации состояния; это объясняется непосредственным побочным эффектом самой реинтубации [114].

Поскольку реинтубация сопряжена с повышенной летальностью, то внимания заслуживает любая стратегия, позволяющая снизить риск постэкстубационной ДН и избежать реинтубации. НВЛ может устранить необходимость реинтубации либо за счет терапии постэкстубационной ДН, либо за счет ее предотвращения, если НВЛ начинается сразу после экстубации. Поскольку это разные ситуации, их лучше обсуждать отдельно. Больные после операций в данном разделе не рассматриваются.

Проблема 10а. Следует ли применять неинвазивную вентиляцию легких для предотвращения постэкстубационной дыхательной недостаточности?

Преимущества раннего начала НВЛ вскоре после экстубации оценивались в общей популяции, т. е. у всех планово экстубированных больных без специального отбора, а также в случае риска реинтубации. В большинстве исследований к больным с риском реинтубаций относились лица старше 65 лет или пациенты с кардиологическими или респираторными заболеваниями.

Общая популяция больных

В исследовании *Y.Y.Jiang et al.* (1999) [115] принимали участие 93 (60,2 %) пациента после плановой или незапланированной (39,8 %) экстубации, которые рандомизировано получали либо НВЛ (группа лечения), либо стандартную терапию (контрольная группа). Различий в частоте реинтубаций между этими группами не получено. После внеплановой экстубации ($n = 37$) частота реинтубаций составила 38 % vs 11 % в группе плановой интубации ($n = 56$) [115]. Позже *C.L.Su et al.* [116] обследованы пациенты, не проходившие отбор ($n = 406$), экстубированные после пробного перевода на спонтанное дыхание (ПСД). Аналогично данным, полученным в исследовании [115], при НВЛ по сравнению со стандартным лечением частота реинтубаций не уменьшилась. Летальность в ОИТ также существенно не различалась между этими группами [116]. В целом у неотобранных больных постэкстубационная НВЛ не более эффективна, чем стандартное лечение.

Группы риска

Возможность предотвратить реинтубацию с помощью НВЛ, начатой сразу после плановой экстубации, у отдельных категорий больных с риском развития постэкстубационной ДН изучалась в многоцентровых РКИ [117, 118]. В исследование *S.Nava et al.* [117] были включены пациенты ($n = 97$), которые через 1 ч после экстубации и успешного ПСД были рандомизированы для НВЛ (минимально 8 ч в день в течение 2 дней) или стандартной терапии (кислород). При НВЛ снизился риск реинтубации, что привело к сокращению летальности в ОИТ. *M.Ferrer et al.* [118] рандомизированы лица ($n = 162$) с риском неуспешной экстубации для НВЛ (почти непрерывно в течение 24 ч) или кислородотерапии. При НВЛ уменьшилось число больных, у которых развилась постэкстубационная ДН, и снизилась летальность в ОИТ. Однако частота реинтубаций, длительность пребывания в ОИТ и стационаре, а также внутрибольничная летальность в этих группах достоверно не различались. По результатам вторичного анализа показано, что при НВЛ улучшилась стационарная и 90-дневная выживаемость в подгруппе пациентов, у которых на фоне ПСД до экстубации развилась гиперкапния [118]. Впоследствии для исследования преимуществ НВЛ по сравнению с кислородотерапией теми же авторами, но в новом исследовании включены отобранные больные с хро-

ническими респираторными нарушениями, у которых на фоне ПСД развилась гиперкапния. В группе НВЛ частота ДН после экстубации была ниже, чем в контрольной. Несмотря на то, что длительность пребывания в ОИТ и внутрибольничная летальность не различались между группами, 90-дневная выживаемость была значительно выше в группе НВЛ.

В 2 небольших одноцентровых исследованиях (по 40 пациентов в каждом) больные после плановой экстубации также были рандомизированы для лечения НВЛ или стандартной терапии [120, 121]. *G.C.Khilnani et al.* [120] включены в исследование больные ХОБЛ; различий в частоте интубации, длительности пребывания в ОИТ и стационаре не получено. В небольшой группе лиц, для которых единственным критерием включения была механическая вентиляция легких в течение > 72 ч по поводу ОДН, в основном на фоне обострения ХОБЛ, *S.R.Ornico et al.* [121] получено снижение частоты реинтубаций и летальных исходов в группе НВЛ.

Рекомендации

Эксперты полагают, что НВЛ может использоваться для предотвращения постэкстубационной ДН у экстубированных больных с высоким риском (условная рекомендация, низкая надежность доказательств).

Эксперты также полагают, что НВЛ не должна использоваться для предотвращения постэкстубационной ДН у экстубированных пациентов без высокого риска (условная рекомендация, очень низкая надежность доказательств).

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам суммарного анализа показано, что применение НВЛ ведет к снижению летальности (ОР – 0,41; 95%-ный ДИ – 0,21–0,82; средняя надежность) и потребности в реинтубации (ОР – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,49–1,15; низкая надежность). Существуют некоторые разногласия в определении случаев высокого риска неуспешной экстубации. По результатам последних работ у больных старше 65 лет с кардиологическими и респираторными заболеваниями отмечен высокий риск неуспешной экстубации с частотой реинтубации > 30 %, если присутствуют оба сопутствующие заболевания, и >20 % – если присутствует 1 заболевание [122]. В случае раннего начала НВЛ после плановой экстубации снижаются частота повторной интубации и летальность у лиц с высоким риском неуспешной экстубации. Больные, экстубированные незапланированно, также имеют высокий риск, но для установления эффекта НВЛ в этой группе требуются дальнейшие исследования.

Проблема 106. Следует ли применять неинвазивную вентиляцию легких для лечения дыхательной недостаточности, развившейся после экстубации?

После получения положительных результатов в серии наблюдений и исследованиях «случай–контроль» результаты НВЛ у пациентов с ДН, развив-

шейся после плановой экстубации, изучались в 2 РКИ в сравнении со стандартной терапией (кислородотерапией) [123, 124].

S.P.Keenan et al. [123] изучалась роль НВЛ в предотвращении реинтубаций по сравнению со стандартной терапией у больных ($n = 78$) с развившимся респираторным дистрессом, который диагностировался по наличию тахипноэ и участию вспомогательных дыхательных мышц в дыхании в течение 48 ч после экстубации. В этом одноцентровом РКИ не получено никакого положительного влияния НВЛ на частоту реинтубации, длительность пребывания и летальность в ОИТ и стационаре соответственно. В многоцентровое исследование *A.Esteban et al.* [124] включены лица ($n = 221$) с ДН, диагностированной на основании по крайней мере 2 из следующих признаков: гипоксемия, респираторный ацидоз, тахипноэ или респираторный дистресс в течение 48 ч после экстубации. В исследовании преимуществ НВЛ по влиянию на реинтубацию и длительность пребывания в ОИТ больные были рандомизированы для НВЛ или стандартной терапии. Летальность в ОИТ была выше в группе НВЛ, вероятно, из-за поздней интубации. По результатам метаанализа, выполненного *C.Lin et al.* [125] (2014) по результатам этих 2 исследований, преимуществ НВЛ по сравнению со стандартным лечением относительно реинтубации и летальности не выявлено.

Рекомендации

Эксперты полагают, что НВЛ не должна использоваться при лечении развившейся постэкстубационной ДН (условная рекомендация, очень низкая надежность доказательств).

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам суммарного анализа показано, что применение НВЛ в этой категории больных ведет к повышению летальности (ОР – 1,33; 95%-ный ДИ – 0,83–2,13; низкая надежность) при спорном влиянии на частоту интубации (ОР – 1,02; 95%-ный ДИ – 0,83–1,25; низкая надежность). Использование НВЛ для предотвращения реинтубации в случае развившегося респираторного дистресса и / или ДН после плановой экстубации не рекомендуется. Однако в связи с некоторыми недостатками данных исследований последнее утверждение небезоговорочное. В исследовании *A.Esteban et al.* [124] применение НВЛ в качестве экстренной меры было гораздо более эффективным, чем использование в качестве начальной терапии. В некоторых исследовательских центрах отмечен недостаточный опыт применения НВЛ, в других – очень низкий процент включения больных в исследование. Помимо этого, в исследовании *S.P.Keenan et al.* [123] и *A.Esteban et al.* [124] отмечено очень малое число пациентов с ХОБЛ (около 10 %), поэтому данная рекомендация не может распространяться на больных ХОБЛ с постэкстубационной ДН. Требуются дальнейшие исследования.

Проблема 11. Следует ли использовать неинвазивную вентиляцию легких для облегчения отлучения больных от инвазивной вентиляции легких?

Показано, что НВЛ так же эффективна, как и ИВЛ, для улучшения паттерна дыхания, уменьшения дыхательного усилия и поддержания адекватного газообмена при отлучении от вентилятора больных отдельных групп, интубированных и вентилируемых по поводу гиперкапнической ОДН [126]. Основываясь на этих физиологических выводах, НВЛ применяется в таких случаях как средство ускорения процесса отлучения от вентилятора без осложнений и побочных эффектов, связанных с ИВЛ.

K.E.Burns et al. [127] проанализированы 16 РКИ с участием больных преимущественно ХОБЛ ($n = 994$). В 9 этих исследований [128–136] были включены только пациенты с ХОБЛ, в 6 [137–142] – смешанные популяции (в основном лица с гиперкапнией); в 1 небольшое пилотное исследование были включены только больные с гипоксемией [143]. По сравнению с традиционным отлучением, прогрессирующим снижением инспираторной поддержки либо с ПСД, НВЛ сопровождалась значительным снижением летальности (ОР – 0,53; 95%-ный ДИ – 0,36–0,80; $n = 994$). По результатам суммарного анализа продемонстрировано значительное сокращение частоты неуспешного отлучения на фоне НВЛ (ОР – 0,63; 95%-ный ДИ – 0,42–0,96). Также существенно уменьшились частота вентиляционных пневмоний (ОР – 0,25; 95%-ный ДИ – 0,15–0,43; 953 пациента), длительность пребывания в ОИТ (средняя разница составила –5,59 дня; 95%-ный ДИ – от –7,90 до –3,28) и в стационаре (средняя разница составила –6,04 дня; 95%-ный ДИ – от –9,22 до –2,87), а также общая длительность механической вентиляции (средняя разница составила –5,64 дня; 95%-ный ДИ – от –9,50 до –1,77) и ИВЛ (средняя разли-

ца составила –7,44 дня; 95%-ный ДИ – от –10,34 до –4,55). Показатели времени отлучения и неуспешного отлучения не различались между группами НВЛ и традиционного отлучения (средняя разница составила –0,25 дня; 95%-ный ДИ – от –2,06 до –1,56).

В самом крупном из 16 исследований ($n = 208$) пациенты рандомизированы в 3 группы – традиционного отлучения через эндотрахеальную трубку, ранней экстубации с переводом на НВЛ или ранней экстубации с переводом на кислородотерапию; частота реинтубаций была одинаковой во всех 3 группах (30, 32 и 37 % соответственно без статистической достоверности различий) [138]. Однако кумулятивная частота успешного отлучения была достоверно лучше в группе НВЛ. Причина такого расхождения результатов реинтубации по сравнению с отлучением от вентилятора связана с применением НВЛ как неотложной терапии при неэффективности традиционного отлучения и кислородотерапии.

Рекомендации

Эксперты полагают, что НВЛ может использоваться для облегчения отлучения от механической вентиляции легких при ГКДН (условная рекомендация, средняя надежность доказательств).

Рекомендации для больных с гипоксемией не разработаны.

Обоснование

В дополнительных материалах представлены диаграмма и профиль доказательств. По результатам суммарного анализа показано, что применение НВЛ у пациентов этой категории ведет к снижению летальности (ОР – 0,54; 95%-ный ДИ – 0,41–0,70; средняя надежность), неуспешного отлучения от вентилятора (ОР – 0,61; 95%-ный ДИ – 0,48–0,79;

Таблица 2
Рекомендации по вопросам PICO
Table 2
Recommendations for actionable PICO questions

Клиническое показание*	Надежность доказательства**	Рекомендации
Профилактика гиперкапнии при обострении ХОБЛ	++	Условная рекомендация «против»
Гиперкапния при обострении ХОБЛ	++++	Сильная рекомендация «за»
КОЛ	+++	То же
Острый приступ БА		Рекомендация не выработана
Иммунокомпрометированные пациенты	+++	Условная рекомендация «за»
ДН <i>de novo</i>		Рекомендация не выработана
Послеоперационные больные	+++	Условная рекомендация «за»
Паллиативная помощь	+++	То же
Травма	+++	– " –
Пандемические вирусные инфекции		Рекомендация не выработана
Экстубация больных с высоким риском (предотвращение реинтубации)	++	Условная рекомендация «за»
Постэкстубационная ДН	++	То же
Отлучение от вентилятора при гиперкапнии	+++	– " –

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КОЛ – кардиогенный отек легких; БА – бронхиальная астма; ДН – дыхательная недостаточность; * – все для больных с острой дыхательной недостаточностью; ** – надежность эффекта: +++++ – высокая, +++ – средняя, ++ – низкая, + – очень низкая.

Notes: *, all in the setting of acute respiratory failure; **, certainty of effect estimates: +++++, high; ++++, moderate; ++, low; +, very low.

низкая надежность) и частоты вентиляционных пневмоний (ОР – 0,22; 95%-ный ДИ – 0,15–0,32; низкая надежность). Основываясь на результатах приведенного обзора доказательств, эксперты Комитета считают, что ожидаемые положительные эффекты НВЛ при ее немедленном начале после неуспешной экстубации и ПСД в случае обострения ХОБЛ перевешивают ожидаемые нежелательные эффекты. Тонкости применения НВЛ для отлучения от вентилятора наиболее сложны по сравнению с другими показаниями, поэтому данная рекомендация оценена экспертами Комитета как условная, а не сильная. Для использования НВЛ в данной ситуации врачи должны иметь достаточный опыт.

Заключение

На основании систематического обзора литературы и предыдущих метаанализов и рекомендаций экспертами разработаны новые рекомендации по применению НВЛ при разных формах ДН в острых клинических ситуациях (табл. 2). Данные рекомендации во многом совпадают с предыдущими, опубликованными за последние 15 лет, но в то же время содержат важные изменения, т. к. появились новые исследования и новые доказательства. Эксперты допускают, что некоторые рекомендации в будущем изменятся, т. к. будут завершены новые исследования, особенно касающиеся сопоставления НВЛ и некоторых других методов неотложной терапии, таких как ВПКТ через назальные канюли и экстракорпоральное удаление CO₂. Эксперты подчеркивают, что данные рекомендации не должны восприниматься как абсолютная информация, их следует интерпретировать с учетом индивидуальных особенностей пациента и его предпочтений и только в сочетании с клинической оценкой больного. Также следует прочитать и дополнительные материалы, в которых обсуждаются многие вопросы практического применения НВЛ, не подлежащие оценке по системе GRADE.

Адаптированный перевод к. м. н. Чижиной С.Ю.
Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ВПКТ – высокопоточная кислородотерапия
ГКДН – гиперкапническая дыхательная недостаточность
ИВЛ – инвазивная вентиляция легких
КОЛ – кардиогенный отек легких
НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОИТ – отделение интенсивной терапии
ОКС – острый коронарный синдром
ОРА – острый респираторный ацидоз
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОШ – отношение шансов
ПСД – перевод на спонтанное дыхание
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ATS (*American Thoracic Society*) – Американское торакальное общество

CO₂ – диоксид углерода

CPAP – неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях

ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество

PaCO₂ – напряжение углекислого газа в артериальной крови

PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) – Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исходы
ОР – относительный риск

Литература / References

- Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 383–394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 395–400. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
- GRADE Working Group. Guideline Development Tool. 2014. Available at: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
- Alonso-Coello P., Oxman A.D., Moberg J. et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *Br. Med. J.* 2016; 353: i2089. DOI: 10.1136/bmj.i2089.
- Andrews J.C., Schunemann H.J., Oxman A.D. et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation – determinants of a recommendation’s direction and strength. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66 (7): 726–735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- Plant P.K., Owen J., Elliott M.W. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbation of COPD; implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax.* 2000; 55 (7): 550–554. DOI: 10.1136/thorax.55.7.550.
- Roberts C.M., Stone R.A., Buckingham R.J. et al. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalized COPD exacerbations. *Thorax.* 2011; 66 (1): 43–48. DOI: 10.1136/thx.2010.153114.
- Jeffrey A.A., Warren P.M., Flenley D.C. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax.* 1992; 47 (1): 34–40.
- Brochard L., Isabey D., Piquet J. et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (22): 1523–1530. DOI: 10.1056/NEJM199011293232204.
- Nava S., Navalesi P., Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (3): 361–370. DOI: 10.1007/s00134-005-0050-0.
- Keenan S.P., Powers C.E., McCormack D.G. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. *Respir. Care.* 2005; 50 (5): 610–616.
- Barbe F., Togores B., Rubi M. et al. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (6): 1240–1245.
- Bardi G., Pierotello R., Desideri M. et al. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 98–104.

14. Wood K.A., Lewis L., Von Harz B., Kollef M.H. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. *Chest*. 1998; 113 (5): 1339–1346.
15. Collaborative Research Group of Noninvasive Mechanical Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Early use of non-invasive positive pressure ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre randomized controlled trial. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2005; 118 (24): 2034–2040.
16. O'Driscoll B.R., Howard L.S., Davison A.G. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax*. 2008; 63 (Suppl. 6): vi1–vi68. DOI: 10.1136/thx.2008.102947.
17. Austin M.A., Wills K.E., Blizzard L. et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2010; 341: c5462. DOI: 10.1136/bmj.c5462.
18. Angus R.M., Ahmed A.A., Fenwick L.J. et al. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1996; 51 (10): 1048–1050.
19. Avdeev S.N., Tretyakov A.V., Grigor'iants R.A. et al. Issledovanie primeneniia neinvazivnoi ventilatsii legkikh pri stroi dykhatel'noi nedostatochnosti na fone obostreniia khronicheskogo obstruktivnogo zabolevaniia legkikh. [Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.] *Anesteziol. Reanimatol.* 1998; (3): 45–51 (in Russian).
20. Bott J., Carroll M.P., Conway J.H. et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993; 341 (8860): 1555–1557.
21. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (13): 817–822. DOI: 10.1056/NEJM199509283331301.
22. Carrera M., Marin J.M., Anton A. et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J. Crit. Care*. 2009; 24 (3): 473.e7–14. DOI: 10.1016/j.jcrc.2008.08.007.
23. Celikel T., Sungur M., Ceyhan B., Karakurt S. et al. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest*. 1998; 114 (6): 1636–1642.
24. Conti G., Antonelli M., Navalesi P. et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (12): 1701–1707. DOI: 10.1007/s00134-002-1478-0.
25. del Castillo D., Barrot E., Laserna E., Gómez J.C. Ventilación no invasiva por soporte de presión en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en insuficiencia respiratoria aguda hipercapnica ingresados en una unidad de hospitalización convencional de neumología. [Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease in a general respiratory ward.] *Med. Clin.* 2003; 120 (17): 647–651. DOI: 10.1157/13047316. (in Spanish).
26. Dikensoy O., Ikidag B., Filiz A. et al. Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; 56 (2): 85–88.
27. Jurjevic M., Matic I., Sakic-Zdravcevic K. et al. Mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients, noninvasive vs. invasive method (randomized prospective study). *Coll. Antropol.* 2009; 33 (3): 791–797.
28. Khilnani G.C., Saikia N., Banga A. et al. Non-invasive ventilation for acute exacerbation of COPD with very high PaCO₂: a randomized controlled trial. *Lung India*. 2010; 27 (3): 125–130. DOI: 10.4103/0970-2113.68308.
29. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J. et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (6): 1799–1806. DOI: 10.1164/ajrccm.151.6.7767523.
30. Martin T.J., Hovis J.D., Costantino J.P. et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3, Pt 1): 807–813. DOI: 10.1164/ajrccm.161.3.9808143.
31. Nava S., Grassi M., Fanfulla F. et al. Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2011; 40 (4): 444–450. DOI: 10.1093/ageing/afr003.
32. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 355 (9219): 1931–1935.
33. Schmidbauer W., Ahlers O., Spies C. et al. Early prehospital use of non-invasive ventilation improves acute respiratory failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Med. J.* 2011; 28 (7): 626–627. DOI: 10.1136/emj.2009.089102.
34. Thys F., Roeseler J., Reynaert M. et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomised placebo-controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 545–555.
35. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax*. 2001; 56 (9): 708–712. DOI: 10.1136/thorax.56.9.708.
36. Girou E., Brun-Buisson C., Taille S. et al. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA*. 2003; 290 (22): 2985–2991. DOI: 10.1001/jama.290.22.2985.
37. Girou E., Schortgen F., Delclaux C. et al. Association of non-invasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000; 284 (18): 2361–2367.
38. Plant P.K., Owen J.L., Parrott S., Elliott M.W. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 2003; 326 (7396): 956–961. DOI: 10.1136/bmj.326.7396.956.
39. Diaz G.G., Alcaraz A.C., Talavera J.C.P. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest*. 2005; 127 (3): 952–960. DOI: 10.1378/chest.127.3.952.
40. Keenan S.P., Gregor J., Sibbald W.J. et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (6): 2094–2102.
41. Lenique F., Habis M., Lofaso F. et al. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (2): 500–505. DOI: 10.1164/ajrccm.155.2.9032185.
42. D'Andrea A., Martone F., Liccardo B. et al. Acute and chronic effects of noninvasive ventilation on left and right myocardial function in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a speckle tracking echocardiographic study. *Echocardiography*. 2016; 33 (8): 1144–1155. DOI: 10.1111/echo.13225.
43. Gray A., Goodacre S., Newby D.E. et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (2): 142–151. DOI: 10.1056/NEJMoa.0707992.
44. Potts J.M. Noninvasive positive pressure ventilation: effect on mortality in acute cardiogenic pulmonary edema: a pragmatic meta-analysis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119 (6): 349–353.
45. Weng C.L., Zhao Y.T., Liu QH. et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary

- edema. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (9): 590–600. DOI: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009.
46. Mariani J., Macchia A., Belziti C. et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Card. Fail.* 2011; 17: 850–859.
 47. Vital F.M., Ladeira M.T., Atallah A.N. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (5): CD005351. DOI: 10.1002/14651858.CD005351.pub3.
 48. Cabrini L., Landoni G., Oriani A. et al. Noninvasive ventilation and survival in acute care settings: a comprehensive systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Crit. Care Med.* 2015; 43 (4): 880–888. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000819.
 49. Mehta S., Al-Hashim A.H., Keenan S.P. Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Respir. Care.* 2009; 54 (2): 186–195.
 50. Thompson J., Petrie D.A., Ackroyd-Stolarz S., Bardua D.J. Out-of-hospital continuous positive airway pressure ventilation versus usual care in acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Ann. Emerg. Med.* 2008; 52 (3): 232–241. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2008.01.006.
 51. Roessler M.S., Schmid D.S., Michels P. et al. Early out-of-hospital non-invasive ventilation is superior to standard medical treatment in patients with acute respiratory failure: a pilot study. *Emerg. Med. J.* 2012; 29 (5): 409–414. DOI: 10.1136/emj.2010.106393.
 52. Plaisance P., Pirracchio R., Berton C. et al. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (23): 2895–2901. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm502.
 53. Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest.* 2015; 147 (6): 1671–1680. DOI: 10.1378/chest.14-1733.
 54. Martin J.G., Shore S., Engel L.A. Effect of continuous positive airway pressure on respiratory mechanics and pattern of breathing in induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126 (5): 812–817. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.5.812.
 55. Murase K., Tomii K., Chin K. et al. The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: changes in the need for intubation. *Respirology.* 2010; 15 (4): 714–720. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01766.x.
 56. Ganesh A., Shenoy S., Doshi V. et al. Use of noninvasive ventilation in adult patients with acute asthma exacerbation. *Am. J. Ther.* 2015; 22 (6): 431–434. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000184.
 57. Lim W.J., Mohammed Akram R., Carson K.V. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (12): CD004360. DOI: 10.1002/14651858.CD004360.pub4.
 58. Fernandez M.M., Villagra A., Blanch L. et al. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (3): 486–492.
 59. Stefan M.S., Nathanson B.H., Lagu T. et al. Outcomes of noninvasive and invasive ventilation in patients hospitalized with asthma exacerbation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (7): 1096–1104. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201510-701OC.
 60. Antonelli M., Conti G., Bufi M. et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA.* 2000; 283 (2): 235–241.
 61. Elliott M.W., Steven M.H., Phillips G.D. et al. Non-invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Br. Med. J.* 1990; 300 (6721): 358–360.
 62. Adda M., Coquet I., Darmon M. et al. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (10): 2766–2772. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818699f6.
 63. Gristina G.R., Antonelli M., Conti G. et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (10): 2232–2239. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182227a27.
 64. Squadrone V., Massaia M., Bruno B. et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (10): 1666–1674. DOI: 10.1007/s00134-010-1934-1.
 65. Lemiale V., Mokart D., Resche-Rigon M. et al. Effect of non-invasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314 (16): 1711–1719. DOI: 10.1001/jama.2015.12402.
 66. Frat J.P., Ragot S., Girault C. et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: post-hoc analysis of a randomized trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): 646–652. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30093-5.
 67. Frat J.P., Thille A.W., Mercat A. et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (23): 2185–2196. DOI: 10.1056/NEJMoA1503326.
 68. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
 69. L’Her E., Deye N., Lellouche F. et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (9): 1112–1118. DOI: 10.1164/rccm.200402-226OC.
 70. Kallet R.H., Diaz J.V. The physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respir. Care.* 2009; 54 (1): 102–115.
 71. Carteaux G., Millan-Guilarte T., De Prost N. et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (2): 282–290. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001379.
 72. Viires N., Silly G., Aubier M. et al. Regional blood flow distribution in dog during induced hypotension and low cardiac put out. *J. Clin. Invest.* 1983; 72: 935–947.
 73. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
 74. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA.* 2016; 315 (8): 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
 75. Mascheroni D., Kolobow T., Fumagalli R. et al. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med.* 1988; 15 (1): 8–14.
 76. Yoshida T., Torsani V., Gomes S. et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (12): 1420–1427. DOI: 10.1164/rccm.201303-0539OC.
 77. Yoshida T., Uchiyama A., Matsuura N. et al. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (5): 1578–1585. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182451c40.
 78. Frat J.P., Brugiere B., Ragot S. et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir. Care.* 2015; 60 (2): 170–178. DOI: 10.4187/respcare.03075.
 79. Antonelli M., Conti G., Pelosi P. et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure sup-

- port ventilation delivered by helmet – a pilot controlled trial. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (3): 602–608.
80. Esquinas Rodriguez A.M., Papadakos P.J., Carron M. et al. Clinical review: Helmet and non-invasive mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): 223. DOI: 10.1186/cc11875.
 81. Vargas F., Thille A., Lyazidi A. et al. Helmet with specific settings versus facemask for noninvasive ventilation. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (6): 1921–1928. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819fff93.
 82. Brambilla A.M., Aliberti S., Prina E. et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med.* 2014; 40 (7): 942–949. DOI: 10.1007/s00134-014-3325-5.
 83. Zhan Q., Sun B., Liang L. et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (2): 455–460.
 84. Antonelli M., Conti G., Rocco M. et al. A comparison of non-invasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (7): 429–435.
 85. Ferrer M., Esquinas A., Leon M. et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (12): 1438–1444. DOI: 10.1164/rccm.200301-072OC.
 86. Brochard L., Lefebvre J.C., Cordoli R.L. et al. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 35 (4): 492–500. DOI: 10.1055/s-0034-1383863.
 87. Keenan S.P., Sinuff T., Burns K.E. et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ.* 2011; 183 (3): E195–E214. DOI: 10.1503/cmaj.100071.
 88. Dysart K., Miller T.L., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir. Med.* 2009; 103 (10): 1400–1405. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.007.
 89. Antonelli M., Conti G., Moro M.L. et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (11): 1718–1728. DOI: 10.1007/s00134-001-1114-4.
 90. Mosier J.M., Sakles J.C., Whitmore S.P. et al. Failed noninvasive positive-pressure ventilation is associated with an increased risk of intubation-related complications. *Ann. Intensive Care.* 2015; 5: 4. DOI: 10.1186/s13613-015-0044-1.
 91. Demoule A., Chevret S., Carlucci A. et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (1): 82–92. DOI: 10.1007/s00134-015-4087-4.
 92. Demoule A., Girou E., Richard J.C. et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (11): 1756–1765. DOI: 10.1007/s00134-006-0324-1.
 93. Jaber S., Chanques G., Jung B. Postoperative noninvasive ventilation. *Anesthesiology.* 2010; 112 (2): 453–461. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181c5e5f2.
 94. Warner M. Preventing postoperative pulmonary complications. the role of the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2000; 92 (5): 1467–1472.
 95. Jaber S., Lescot T., Futier E. et al. Effect of noninvasive ventilation on tracheal reintubation among patients with hypoxemic respiratory failure following abdominal surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315 (13): 1345–1353. DOI: 10.1001/jama.2016.2706.
 96. Stephan F., Barrucand B., Petit P. et al. High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313 (23): 2331–2339. DOI: 10.1001/jama.2015.5213.
 97. Chiumello D., Chevillard G., Gregoretti C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2013; 37 (6): 918–929.
 98. Auriant I., Jallot A., Herve P. et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (7): 1231–1235. DOI: 10.1164/ajrccm.164.7.2101089.
 99. Jaber S., Delay J.M., Chanques G. et al. Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive pressure ventilation. *Chest.* 2005; 128 (4): 2688–2695. DOI: 10.1378/chest.128.4.2688.
 100. Squadrone V., Coxa M., Cerutti E. et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293 (5): 589–595. DOI: 10.1001/jama.293.5.589.
 101. Curtis J.R., Cook D.J., Sinuff T. et al. Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (3): 932–939. DOI: 10.1097/01.CCM.0000256725.73993.74.
 102. Azoulay E., Kouatchet A., Jaber S. et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 292–301. DOI: 10.1007/s00134-012-2746-2.
 103. Hui D., Morgado M., Chisholm G. et al. High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2013; 46 (4): 463–473. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.10.284.
 104. Nava S., Ferrer M., Esquinas A. et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (3): 219–227. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70009-3.
 105. Bolliger C.T., Van Eeden S.F. Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management. *Chest.* 1990; 97 (4): 943–948.
 106. Gunduz M., Unlugenc H., Ozalevli M. et al. A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg. Med. J.* 2005; 22 (5): 325–329. DOI: 10.1136/emj.2004.019786.
 107. Hernandez G., Fernandez R., Lopez-Reina P. et al. Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia: a randomized clinical trial. *Chest.* 2010; 137 (1): 74–80. DOI: 10.1378/chest.09-1114.
 108. Cheung T.M., Yam L.Y., So L.K. et al. Effectiveness of non-invasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest.* 2004; 126 (3): 845–850. DOI: 10.1378/chest.126.3.845.
 109. Han F., Jiang Y.Y., Zheng J.H. et al. [Acute respiratory failure and noninvasive positive pressure ventilation treatment in patients with severe acute respiratory syndrome.] *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2004; 27 (9): 593–597.
 110. Belenguer-Muncharaz A., Reig-Valero R., Altaba-Tena S. et al. Utilizacion de la ventilacion mecanica no invasiva en neumonia grave por virus H1N1. [Noninvasive mechanical ventilation in severe pneumonia due to H1N1 virus.] *Med. Intensiva.* 2011; 35 (8): 470–477. DOI: 10.1016/j.medint.2011.04.001.
 111. Estenssoro E., Rios F.G., Apezteguia C. et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (1): 41–48. DOI: 10.1164/201001-0037OC.
 112. Masclans J.R., Perez M., Almirall J. et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19 (3): 249–256. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03797.x.

113. Boles J.M., Bion J., Connors A. et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 1033–1056. DOI: 10.1183/09031936.00010206.
114. Thille A.W., Harrois A., Schortgen F. et al. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (12): 2612–2618. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182282a5a.
115. Jiang J.S., Kao S.J., Wang S.N. Effect of early application of biphasic positive airway pressure on the outcome of extubation in ventilator weaning. *Respirology.* 1999; 4 (2): 161–165.
116. Su C.L., Chiang L.L., Yang S.H. et al. Preventive use of non-invasive ventilation after extubation: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Respir. Care.* 2012; 57 (2): 204–210. DOI: 10.4187/respcare.01141.
117. Nava S., Gregoretti C., Fanfulla F. et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (1): 2465–2470. DOI: 10.1097/01.CCM.0000186416.44752.72.
118. Ferrer M., Valencia M., Nicolas J.M. et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (2): 164–170. DOI: 10.1164/rccm.200505-718OC.
119. Ferrer M., Sellares J., Valencia M. et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9695): 1082–1088. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61038-2.
120. Khilnani G.C., Galle A.D., Hadda V., Sharma S.K. Non-invasive ventilation after extubation in patients with chronic obstructive airways disease: a randomised controlled trial. *Anaesth. Intensive Care.* 2011; 39 (2): 217–223.
121. Ornico S.R., Lobo S.M., Sanches H.S. et al. Noninvasive ventilation immediately after extubation improves weaning outcome after acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Crit. Care.* 2013; 17 (2): R39. DOI: 10.1186/cc12549.
122. Thille A.W., Boissier F., Ben-Ghezala H. et al. Easily identified at-risk patients for extubation failure may benefit from noninvasive ventilation: a prospective before-after study. *Crit. Care.* 2016; 20: 48. DOI: 10.1186/s13054-016-1228-2.
123. Keenan S.P., Powers C., McCormack D.G. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 287 (24): 3238–3244.
124. Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (24): 2452–2460. DOI: 10.1056/NEJMoa032736.
125. Lin C., Yu H., Fan H., Li Z. The efficacy of noninvasive ventilation in managing postextubation respiratory failure: a meta-analysis. *Heart Lung.* 2014; 43 (2): 99–104. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2014.01.002.
126. Vitacca M., Ambrosino N., Clini E. et al. Physiological response to pressure support ventilation delivered before and after extubation in patients not capable of totally spontaneous autonomous breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 638–641. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2010046.
127. Burns K.E., Meade M.O., Premji A., Adhikari N.K. Non-invasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ.* 2014; 186 (3): E112–E122. DOI: 10.1503/cmaj.130974.
128. Zheng R., Liu L., Yang Y. Prospective randomized controlled clinical study of sequential non-invasive following invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure induced COPD. *Chin. J. Emerg. Med.* 2005; 14: 21–25.
129. Chen J., Qiu D., Tao D. [Time for extubation and sequential noninvasive mechanical ventilation in COPD patients with exacerbated respiratory failure who received invasive ventilation.] *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2001; 24 (2): 99–100.
130. Nava S., Ambrosino N., Clini E. et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (9): 721–728.
131. Prasad S.B., Chaudhry D., Khanna R. Role of noninvasive ventilation in weaning from mechanical ventilation in patients of chronic obstructive pulmonary disease: an Indian experience. *Indian J. Crit. Care Med.* 2009; 13 (4): 207–212. DOI: 10.4103/0972-5229.60173.
132. Collaborating Research Group for Noninvasive Mechanical Ventilation of Chinese Respiratory Society. Pulmonary infection control window in treatment of severe respiratory failure of chronic obstructive pulmonary diseases: a prospective, randomized controlled, multi-centred study. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2005; 118 (19): 1589–1594.
133. Zou S.H., Zhou R., Chen P. et al. [Application of sequential noninvasive following invasive mechanical ventilation in COPD patients with severe respiratory failure by investigating the appearance of pulmonary-infection-control-window.] *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006; 31(1): 120–124.
134. Gamal M.R., Ashraf Z.M., Rania N.M. Noninvasive ventilation in the weaning of patients with acute-on-chronic respiratory failure due to COPD. *Chest.* 2004; 126 (Suppl. 4): 755S.
135. Wang X., Du X., Zhang W. Observation of the results and discussion on the timing of transition from invasive mechanical ventilation to noninvasive ventilation in COPD patients with concomitant acute respiratory failure. *Shandong Med. J.* 2004; 44 (7): 4–6.
136. Agmy G.M., Metwally M.M. Noninvasive ventilation in the weaning of patients with acute-on-chronic respiratory failure due to COPD. *Egyptian J. Chest. Dis. Tuberculosis.* 2012; 61 (1): 84–91.
137. Tawfeek M.M., Ali-Elnabtity A.M. Noninvasive proportional assist ventilation may be useful in weaning patients who failed a spontaneous breathing trial. *Egyptian J. Anaesthes.* 2012; 28 (1): 89–94. DOI: 10.1016/j.egja.2011.08.004.
138. Girault C., Bubenheim M., Abroug F. et al. Noninvasive ventilation and weaning in patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomized multicenter trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (6): 672–679. DOI: 10.1164/rccm.201101-0035OC.
139. Ferrer M., Esquinas A., Arancibia F. et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (1): 70–76. DOI: 10.1164/rccm.200209-1074OC.
140. Trevisan C.E., Vieira S.R. Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *Crit. Care.* 2008; 12 (2): R51. DOI: 10.1186/cc6870.
141. Hill N.S., Lin D., Levy M. Noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) to facilitate extubation after acute respiratory failure: a feasibility study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: B18.
142. Girault C., Daudenthun I., Chevron V. et al. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure: a prospective, randomized controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (1): 86–92. DOI: 10.1164/ajrccm.160.1.9802120.
143. Vaschetto R., Turucz E., Dellapiazza F. et al. Noninvasive ventilation after early extubation in patients recovering from hypoxemic acute respiratory failure: a single-centre feasibility study. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (10): 1599–1606. DOI: 10.1007/s00134-012-2652-7.

Поступила 15.02.18
Received February 15, 2018

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций – к реальной клинической практике

Комментарий к Клиническим рекомендациям по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности

С.Н.Авдеев^{1,2}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Ключевые слова: неинвазивная вентиляция легких.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций – к реальной клинической практике. Комментарий к Клиническим рекомендациям по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 32–35. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-32-35

Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: from clinical guidelines to the real clinical practice

Commentary on Clinical guidelines on use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure

Sergey N. Avdeev^{1,2}

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Head of the Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Deputy Director for Science, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Key words: noninvasive ventilation.

For citation: Avdeev S.N. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: from clinical guidelines to the real clinical practice. Commentary on Clinical guidelines on use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 32–35 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-32-35

Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) является методом респираторной поддержки, при котором в качестве основного интерфейса используется маска, которая может быть легко наложена и так же легко отсоединена от дыхательных путей (ДП) пациента [1]. НВЛ обладает значимыми достоинствами перед традиционной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) – не требуется наложения искусственных ДП (интубационная трубка, трахеостома), что существенно снижает риск развития инфекционных и механических осложнений при проведении респираторной поддержки [2].

Ключевым фактором достижения успеха при НВЛ является правильная селекция пациентов. Наиболее подходящими для НВЛ являются больные с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью (ОДН) и умеренно выраженным респираторным ацидозом, хотя сочетание респираторного и метаболического ацидоза также хорошо поддается терапии при помощи НВЛ [3]. Спектр форм ОДН, при которых проводится НВЛ, значительно расширился, и сегодня НВЛ достаточно часто используется при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), кардиогенном отеке легких

(КОЛ), тяжелом обострении бронхиальной астмы (БА), травмах грудной клетки, тяжелой пневмонии, постэкстубационной ОДН, синдроме ожирения–гиповентиляции, отлучении больных от респиратора и т. п. случаях [1].

В данном номере журнала опубликованы Клинические рекомендации по применению неинвазивной вентиляции легких при ОДН, подготовленные экспертами Европейского респираторного и Американского торакального обществ [4], в которых выделены 11 актуальных проблем проведения НВЛ при ОДН различной этиологии и даны четкие и обоснованные рекомендации о роли НВЛ при ведении пациентов с ОДН.

По заключению данных рекомендаций, применение НВЛ считается **абсолютно обоснованным** в следующих случаях:

- у госпитализированных больных ХОБЛ с острым респираторным ацидозом;
- при обострении ХОБЛ ($pH \leq 7,35$; $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.; частота дыхания > 20 – 24 в минуту, несмотря на стандартную лекарственную терапию);
- у пациентов с ОДН, обусловленной КОЛ (создание постоянного положительного давления в ДП – *continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) или НВЛ);
- на догоспитальном этапе при ОДН, обусловленной КОЛ (CPAP или НВЛ);
- у иммунокомпрометированных лиц с ОДН (раннее начало НВЛ);
- при ОДН в послеоперационном периоде;
- у пациентов с опухолями или другими заболеваниями в терминальной стадии в рамках паллиативной помощи при выраженной одышке;
- у экстубированных больных с высоким риском для предотвращения постэкстубационной дыхательной недостаточности (ДН);
- для облегчения отлучения от механической вентиляции легких при гиперкапнической ДН;
- при ДН на фоне травмы грудной клетки;

Отмечено, что НВЛ **не должна** использоваться в следующих случаях:

- при лечении развившейся постэкстубационной ДН;
- при обострении ХОБЛ с гиперкапнией без респираторного ацидоза.

Однако по результатам проведенных исследований однозначного ответа о преимуществах НВЛ в данных ситуациях не получено; необходимы дополнительные исследования, т. е. **требуется уточнить** значение НВЛ при:

- ОДН, обусловленной приступом БА;
- ОДН *de novo* (тяжелая пневмония или острый респираторный дистресс-синдром – ОРДС);
- пандемии респираторных вирусных инфекций.

Безусловно, представленный документ имеет важное значение для повседневной практики, поскольку позволяет обоснованно (и более широко!) назначать НВЛ в реальных клинических условиях. К сожалению, в российской клинической практике

НВЛ используется недостаточно широко, тогда как по опыту многих стран продемонстрированы преимущества более широкого внедрения НВЛ. Например, в США использование НВЛ за одно десятилетие увеличилось на 462 %, что привело к снижению случаев инвазивной вентиляции легких на 42 % и в целом ассоциировалось со снижением госпитальной летальности [5].

Для более широкого внедрения НВЛ важен достаточный уровень обеспечения высококачественным оборудованием [6]. Использование высококачественных респираторов более комфортно для больных, а для врача важны легкость и простота установки параметров респираторной поддержки [6]. Также важен и широкий диапазон типов и размеров масок. В последние годы производители респираторного оборудования представляют широкий выбор различных масок (и шлемов), комфортных для пациентов, что уменьшает риск механических осложнений. Имеет значение системный подход лечебных учреждений к реализации программ НВЛ (стратегия, наличие протоколов, их доступность и четкость) [6].

Исходно НВЛ преимущественно применялось в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, т. к. в случае неудачи терапии НВЛ именно там в первую очередь обеспечивался доступ к проведению интубации трахеи и ИВЛ. Однако по мере накопления опыта и тренировки использование НВЛ может быть без всякого риска перемещено и на ступень ниже, т. е. в отделения, располагающие меньшими возможностями мониторинга и соотношением числа медсестер и пациентов – т. н. отделения промежуточной помощи (*intermediate care*) или специализированные палаты [7]. Кроме того, сегодня использование НВЛ в острых ситуациях не ограничивается только госпитальными условиями, но с успехом применяется на более ранних этапах, например в отделениях неотложной терапии (приемных отделениях) [8].

Безусловно, наиболее обоснованным показанием для использования НВЛ в интенсивной терапии сегодня является обострение ХОБЛ [9–12]. Однако пока в клинических рекомендациях нет ответов на многие важные вопросы, которые нередко встречаются в реальной практике, например о возможности использования НВЛ при пневмонии у пациентов с ХОБЛ, в случаях сочетания ХОБЛ с синдромом апноэ во время сна, проведения фибробронхоскопии (ФБС) и др. [13].

Даже в опытных руках НВЛ успешна лишь в 75–90 % всех случаев, что зависит от множества факторов, таких как тяжесть ОДН, подготовка и опыт медицинского персонала, место проведения респираторной поддержки [14]. Как и при многих видах терапии, операций и технологий, ожидать улучшения результатов данного метода можно по мере накопления опыта [1].

Раннее распознавание неудачи НВЛ имеет огромное значение, т. к. необоснованная задержка интенсивной терапии и проведения ИВЛ у таких пациентов ассоциированы с повышенной летальностью.

При сочетании НВЛ с другими, менее инвазивными методами терапии, такими как санационная ФБС, мобилизация и удаление секрета, низкочастотные системы для удаления CO₂, снижается риск неудач НВЛ, при этом расширяется перечень показаний к НВЛ, особенно в случаях, когда интубация трахеи и ИВЛ нежелательны [15, 16].

Одной из проблем пациентов, получающих НВЛ, является слабый кашлевой рефлекс и затруднения при самостоятельном удалении секрета из ДП, что приводит к значительному повышению сопротивления ДП и работы дыхания. Традиционно такие пациенты рассматривались как кандидаты для проведения ИВЛ, однако и в данных случаях можно достичь существенного улучшения состояния больных, используя неинвазивные методы улучшения дренажа ДП, например, высокочастотные колебания воздушного потока. В ряде исследований показано, что при добавлении в схему терапии пациентов с обострением ХОБЛ указанного мероприятия улучшаются отхождение мокроты, показатели газообмена, уменьшается одышка [17].

Таким образом, сегодня НВЛ является важнейшим методом респираторной поддержки пациентов с ОДН. Рекомендовано раннее использование НВЛ при гиперкапнической ОДН, что позволяет предотвратить не только дальнейшее ее прогрессирование и избежать интубации трахеи, но и развитие постэкстубационной ОДН у пациентов с серьезными фоновыми заболеваниями – хронической легочной и сердечно-сосудистой патологией. В настоящее время имеется достаточная доказательная база обоснованности включения НВЛ в стандарты терапии пациентов с КОЛ. НВЛ также может с большим успехом использоваться подготовленными специалистами для облегчения отлучения больных от респиратора.

Доказательств о роли НВЛ при таких состояниях, как гипоксемическая ОДН *de novo* (тяжелая пневмония и ОРДС), ОДН вследствие респираторных вирусных инфекций и тяжелое обострение БА пока недостаточно. Необходимо отметить, что при отсутствии ответа на НВЛ все еще есть возможность проведения интубации трахеи и традиционной ИВЛ. Однако технические аспекты обеспечения НВЛ, безусловно, заслуживают самого пристального внимания, т. к. при этом повышаются не только шансы использования корректного метода у правильно выбранного пациента, но и общий успех НВЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Литература

- Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009; 374 (9685): 250–259. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60496-7.
- Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2003; 326 (7382): 185.
- Terzano C., Di Stefano F., Conti V. et al. Mixed acid-base disorders, hydroelectrolyte imbalance and lactate production in hypercapnic respiratory failure: the role of noninvasive ventilation. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35245. DOI: 10.1371/journal.pone.0035245.
- Rochweg B., Brochard L., Elliott M.W. et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2016.
- Chandra D., Stamm J.A., Taylor B. et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (2): 152–159. DOI: 10.1164/rccm.201106-1094OC.
- Fisher K.A., Mazor K.M., Goff S. et al. Successful use of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. How do high-performing hospitals do it? *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (11): 1674–1681. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-1005OC.
- McLaughlin K.M., Murray I.M., Thain G., Currie G.P. Ward-based noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbations of COPD: a ‘real-life’ perspective. *QJM Int. J. Med.* 2010; 103 (7): 505–510.
- Hess D.R., Pang J.M., Camargo C.A. Jr. A survey of the use of noninvasive ventilation in academic emergency departments in the United States. *Respir. Care*. 2009; 54 (10): 1306–1312.
- Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 817–822. DOI: 10.1056/NEJM199509283331301.
- Kramer N., Meyer T.J., Meharg J. et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (6): 1799–1806. DOI: 10.1164/ajrccm.151.6.7767523.
- Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А. и др. Исследование применения неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне обострения хронического обструктивного заболевания легких. *Анестезиология и реаниматология*. 1998; (3): 45–51.
- Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2000; 72 (3): 59–65.
- Soo Hoo G.W. The role of noninvasive ventilation in the hospital and outpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36 (4): 616–629. DOI: 10.1055/s-0035-1556074.
- Ozyilmaz E., Ugurlu A.O., Nava S. Timing of non-invasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 19. DOI: 10.1186/1471-2466-14-19.
- Scala R. Challenges on non-invasive ventilation to treat acute respiratory failure in the elderly. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 150. DOI: 10.1186/s12890-016-0310-5.
- Scala R., Naldi M., Maccari U. Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired-pneumonia. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): R80. DOI: 10.1186/cc8993.
- Antonaglia V., Lucangelo U., Zin W.A. et al. Intrapulmonary percussive ventilation improves the outcome of

patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using a helmet. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (12): 2940–2945. DOI: 10.1097/01.CCM.0000248725.15189.7D.

Поступила 10.04.18

References

1. Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009; 374 (9685): 250–259. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60496-7.
2. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2003; 326 (7382): 185.
3. Terzano C., Di Stefano F., Conti V. et al. Mixed acid-base disorders, hydroelectrolyte imbalance and lactate production in hypercapnic respiratory failure: the role of noninvasive ventilation. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e35245. DOI: 10.1371/journal.pone.0035245.
4. Rochweg B., Brochard L., Elliott M.W. et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2016.
5. Chandra D., Stamm J.A., Taylor B. et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (2): 152–159. DOI: 10.1164/rccm.201106-1094OC.
6. Fisher K.A., Mazor K.M., Goff S. et al. Successful use of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. How do high-performing hospitals do it? *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (11): 1674–1681. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-1005OC.
7. McLaughlin K.M., Murray I.M., Thain G., Currie G.P. Ward-based noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbations of COPD: a 'real-life' perspective. *QJM Int. J. Med.* 2010; 103 (7): 505–510.
8. Hess D.R., Pang J.M., Camargo C.A. Jr. A survey of the use of noninvasive ventilation in academic emergency departments in the United States. *Respir. Care.* 2009; 54 (10): 1306–1312.
9. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 817–822. DOI: 10.1056/NEJM199509283331301.
10. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J. et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (6): 1799–1806. DOI: 10.1164/ajrccm.151.6.7767523.
11. Avdeev S.N., Tret'yakov A.V., Grigor'yants R.A. et al. Investigation of noninvasive ventilation in acute respiratory failure caused by acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1998; (3): 45–51 (in Russian).
12. Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2000; 72 (3): 59–65 (in Russian).
13. Soo Hoo G.W. The role of noninvasive ventilation in the hospital and outpatient management of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36 (4): 616–629. DOI: 10.1055/s-0035-1556074.
14. Ozyilmaz E., Ugurlu A.O., Nava S. Timing of non-invasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 19. DOI: 10.1186/1471-2466-14-19.
15. Scala R. Challenges on non-invasive ventilation to treat acute respiratory failure in the elderly. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 150. DOI: 10.1186/s12890-016-0310-5.
16. Scala R., Naldi M., Maccari U. Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired-pneumonia. *Crit. Care.* 2010; 14 (2): R80. DOI: 10.1186/cc8993.
17. Antonaglia V., Lucangelo U., Zin W.A. et al. Intrapulmonary percussive ventilation improves the outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using a helmet. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (12): 2940–2945. DOI: 10.1097/01.CCM.0000248725.15189.7D.

Received April 10, 2018

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых Streptococcus pneumoniae серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту; - в рамках национального календаря профилактических прививок; - у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующимся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурльщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча. Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ:

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Иммунитетность к пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями 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 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммунитетность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С – 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Претензии потребителей направлять по адресу:

- 1) ООО «Пфайзер», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- 2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1
Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
- 3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1
Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



PP-PNA-RUS-0089 Декабрь 2017
На правах рекламы

Опыт динамического наблюдения пациентов с идиопатическим легочным фиброзом

Е.В.Болотова^{1,2}, Л.В.Шульженко^{1,2}, В.А.Порханов^{1,2}, И.Н.Райбова¹, Н.И.Макрушина¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России»: 350065, Краснодар, ул. Седина, 4;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – краевая клиническая больница № 1 им. С.В.Очаповского»: 360086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Информация об авторах

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Шульженко Лариса Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru

Порханов Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – краевая клиническая больница № 1 имени С.В.Очаповского», заведующий кафедрой торакальной хирургии с курсом онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (861) 252-95-58; e-mail: vladimirporhanov@mail.ru

Райбова Ирина Николаевна – клинический интерн кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: serebianca@mail.ru

Макрушина Нина Ивановна – клинический интерн кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: ni_makrushina@mail.ru

Резюме

Целью исследования явился анализ 2-летнего динамического наблюдения госпитализированных пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт (форма 003-У) пациентов ($n = 83$), госпитализированных в 2013–2017 гг. в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – краевая клиническая больница № 1 им. С.В.Очаповского» (ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. С.В.Очаповского») с установленным в отделении (первая половина 2013 г. – 2015 г.) диагнозом ИЛФ. **Результаты.** Установлено, что среди больных ИЛФ преобладали лица мужского пола (63,86 %) в возрасте старше 50 лет (90,37 %). Смертность за 2 года наблюдения составила 26,5 %. При первичной госпитализации в пульмонологическое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. С.В.Очаповского» у пациентов с ИЛФ, умерших в течение 2 лет, выявлены достоверно более низкие показатели насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2), функции внешнего дыхания (форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду) и достоверно более высокий уровень С-реактивного белка. По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у 72,5 % умерших выявлены изменения по типу сотового легкого. У выживших больных ИЛФ через 2 года наблюдения зарегистрировано достоверное снижение SpO_2 и уменьшение дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста. Доля пациентов с изменениями по типу сотового легкого по данным КТВР увеличилась с 20,8 до 75,0 %. Через 2 года диагнозы были пересмотрены у 8,4 % пациентов с ИЛФ. **Заключение.** Больных ИЛФ необходимо максимально быстро направлять в мультидисциплинарный центр для верификации диагноза с последующими постановкой на учет в регистре больных ИЛФ и регулярным динамическим наблюдением.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, результаты наблюдения.

Для цитирования: Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А., Райбова И.Н., Макрушина Н.И. Опыт динамического наблюдения пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 37–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-37-42

A follow-up of patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Elena V. Bolotova^{1,2}, Larisa V. Shul'zhenko^{1,2}, Vladimir A. Porkhanov^{1,2}, Irina N. Raybova¹, Nina I. Makrushina¹

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

2 – Federal Research Institute and S.V.Ochopovskiy Territorial Teaching Hospital No.1: ul. Pervogo maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Author information

Elena V. Bolotova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Larisa V. Shul'zhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru

Vladimir A. Porkhanov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Chief Medical Officer, Federal Research Institute and S.V.Ochopovskiy Territorial Teaching Hospital No.1; Head of Department of Thoracic Surgery and Oncology, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (861) 252-95-58; e-mail: vladimirporhanov@mail.ru

Irina N. Raybova, Junior Physician, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: serebianca@mail.ru

Nina I. Makrushina, Junior Physician, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: ni_makrushina@mail.ru

Abstract

The purpose of the study was to analyze results of 2-year follow-up of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods.** Medical records of 83 patients admitted to the Pulmonology Department of the Territorial Teaching Hospital in 2013 – 2017 were analyzed retrospectively. **Results.** IPF patients were predominantly males (63.86%) over 50 years of age (90.37%). Two-year mortality rate was 26.5%. Died patients had significantly lower SpO₂ and lung function (FVC and FEV₁) and significantly higher serum C-reactive protein level at first admission compared to survived patients. Honeycomb lungs were seen at HRCT in 72.5% of died patients. In survived patients, SpO₂ and 6-minute walk distance significantly decreased after 2 year of the follow-up. Proportion of patients with honeycomb lungs at HRCT increased from 20.8% to 75.0%. The diagnosis was revised in 8.4% of patients after 2 years of the follow-up. **Conclusion.** Patients with IPF should be referred to a multidisciplinary center as soon as possible in order to confirm the diagnosis, to be included in the register and to be regularly followed.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, follow-up.

For citation: Bolotova E.V., Shul'zhenko L.V., Porkhanov V.A., Raybova I.N., Makrushina N.I. A follow-up of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 37–42 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-37-42

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), характеризующийся неуклонно прогрессирующим течением с развитием терминальной дыхательной недостаточности [1], является возрастающей нагрузкой на ресурсы здравоохранения. При данном заболевании требуется постоянная длительная кислородотерапия, а в ряде случаев – трансплантация легких [2]. Уровень 5-летней выживаемости для больных ИЛФ колеблется в пределах 20 % [3]. Вместе с тем эксперты считают важным выделение больных с высоким риском летального исхода в течение ближайших 2 лет в связи с необходимостью своевременного обсуждения вопроса о трансплантации легких [4]. Существенные различия показателей распространенности ИЛФ обусловлены отличиями дизайна исследований и составляют от 6,8 до 63,0 на 100 тыс. населения [5, 6]. В Российской Федерации частота ИЛФ составляет 9–11 случаев на 100 тыс. населения [7]. Несмотря на наличие современных российских и зарубежных клинических рекомендаций, дифференциальная диагностика ИЛФ по-прежнему остается непростой задачей для клинициста и основана на мультидисциплинарном подходе, что может увеличивать сроки постановки окончательного диагноза.

Целью настоящего исследования явился анализ 2-летнего динамического наблюдения пациентов с ИЛФ, госпитализированных в 2013–2017 гг. в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – краевая клиническая больница № 1 им. С.В.Очаповского» (ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. С.В.Очаповского»).

Материалы и методы

Динамическое наблюдение пациентов с ИЛФ проведено на основании ретроспективного анализа 83 медицинских карт пациентов (форма 003-У) из 45 муниципальных территорий края, госпитализированных в 2013–2017 гг. в пульмонологическое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. С.В.Очаповского» с установленным в первой половине 2013-го – 2015 гг. диагнозом ИЛФ. Специфическая антифибротическая терапия не проводилась. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследова-

ования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 7.0*. Статистические данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

За период 1-й половины 2013-го – 2015 г. диагноз ИЛФ в соответствии с международными рекомендациями [4] установлен пациентам ($n = 83$), госпитализированным в пульмонологическое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. С.В.Очаповского». Среди пациентов с ИЛФ преобладали мужчины – 63,86 % vs 36,14 % женщин. Средний возраст больных ИЛФ составил $63,96 \pm 11,40$ года (минимальный – 31 год, максимальный – 82 года); возраст 90,37 % больных – не моложе 50 лет: 50–59 лет – 18,07 %, 60–69 лет – 34,94 %, 70–79 лет – 34,94 %; не моложе 80 лет – 2,41 %. При первичной госпитализации в пульмонологическое отделение всем пациентам выполнялось исследование с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Морфологическое исследование с целью верификации диагноза выполнено у 56 (67,47 %) пациентов, в т. ч. чрезбронхиальная биопсия легких (ЧББЛ) – у 52 (62,65 %). Пациентам с нетипичным паттерном обычной интерстициальной пневмонии по данным КТВР и недостаточным количеством материала для гистологического исследования после выполнения ЧББЛ (4,82 %) с целью дифференциальной диагностики была выполнена трансторакальная биопсия. При исследовании биоптата у этих больных выявлены гистологические признаки обычной интерстициальной пневмонии.

Через 2 года в рамках динамического наблюдения на прием к врачу явился 31 (37,3 %) больной из 83 пациентов с ИЛФ (средний возраст – $63,0 \pm 10,2$ года), 22 (26,5 %) – умерли, 19 (22,9 %) – были за пределы региона, 11 (13,3 %) – отказались от повторного обследования. При повторном обследовании диагноз ИЛФ подтвержден у 24 (77,4 %) больных, пересмотр диагноза ИЛФ осуществлен у 7 (22,6 %).

Через 2 года проведен сравнительный анализ клинико-инструментальных данных у больных ИЛФ в динамике. Степень тяжести одышки увеличилась

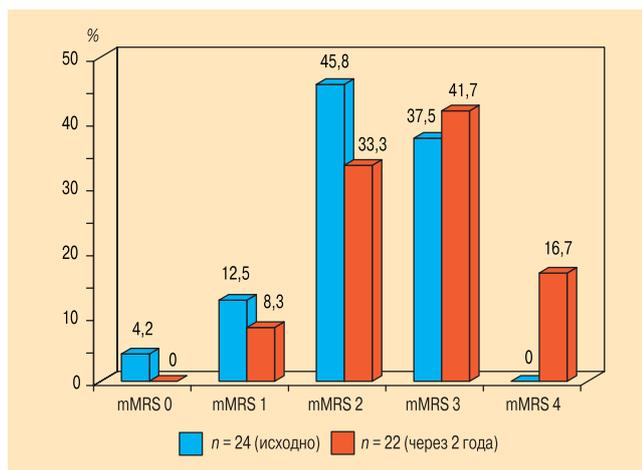


Рис. 1. Динамика степени одышки по шкале mMRC у больных идиопатическим легочным фиброзом
Примечание: mMRC (*Modified Medical Research Council*) – шкала одышки.
Figure. 1. Change in dyspnea severity measured by mMRC scale in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

у 100 % пациентов, у > 50 % отмечена одышка III–IV степени по шкале одышки *Modified Medical Research Council* (mMRC) (рис. 1).

Установлено, что показатели насыщения (сатурации) артериальной крови кислородом (SpO_2) – как исходные, так и после выполнения 6-минутного шагового теста (6-МШТ достоверно снизились (табл. 1). Пациенты смогли пройти достоверно меньшую дистанцию при выполнении 6-МШТ. Доля пациентов с изменениями по типу сотового легкого по данным КТВР увеличилась в 3,75 раза. Более низкий уровень С-реактивного белка (СРБ) у лиц с интерстициальными заболеваниями легких через 2 года от начала наблюдения, по мнению исследователей, обусловлен тем, что на контрольный осмотр больные ИЛФ были вызваны активно, вне обострения заболевания.

Сопутствующие заболевания отмечены у большинства повторно обследованных пациентов: ише-

Таблица 1
Динамика лабораторно-инструментальных данных у больных с идиопатическим легочным фиброзом через 2 года наблюдения

Table 1
Laboratory findings of patients with idiopathic pulmonary fibrosis at 2 years of the follow-up

Показатели	Исходно (n = 24)	Через 2 года (n = 24)	p
СРБ, мг / л	10,33 ± 11,62	4,26 ± 8,18	0,042
SpO_2 :			
исходная	95,87 ± 1,25	94,00 ± 1,60	0,032
после 6-МШТ	94,04 ± 4,89	88,38 ± 7,52	0,003
Дистанция 6-МШТ, м	336,47 ± 71,16	277,22 ± 67,59	0,005
ФЖЕЛ, %	71,86 ± 18,08	67,46 ± 24,21	0,282
ОФВ ₁ , %	78,25 ± 20,42	70,79 ± 19,24	0,199
Изменения по типу сотового легкого по данным КТВР, %	20,8	75,0	0,039

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; SpO_2 – насыщение артериальной крови кислородом; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

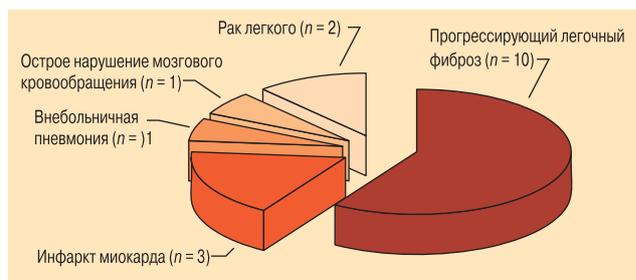


Рис. 2. Структура причин смерти больных с идиопатическим легочным фиброзом
Figure. 2. Causes of death of patients with idiopathic pulmonary fibrosis

мическая болезнь сердца – в 22,5 %, гипертоническая болезнь – в 19,4 %, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – в 15,2 %, сахарный диабет 2-го типа – в 15,2 % случаев.

Средний возраст больных ИЛФ, умерших за период наблюдения, составил $66,91 \pm 9,29$ года (минимальный возраст – 58 лет, максимальный – 82 года). Среди умерших преобладали мужчины – 68,18 % vs 31,82 % женщин. Патологоанатомическое исследование произведено в большинстве (63,64 %) случаев. Наиболее частой причиной смерти явилось прогрессирование легочного фиброза. Структура причин смерти больных ИЛФ представлена на рис. 2.

По результатам анализа исходных данных умерших в сравнении с пациентами, динамическое наблюдение которых продолжалось, установлено, что длительность заболевания у умерших до первичной госпитализации в пульмонологическое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. С.В.Очаповского» была в 2 раза больше, чем у выживших пациентов и составила $3,84 \pm 2,32$ года vs $1,72 \pm 2,51$ года соответственно ($p < 0,05$). Средний возраст пациентов в анализируемых группах был сопоставим (табл. 2).

Таблица 2
Сравнительная характеристика исходных клинико-инструментальных данных умерших и выживших в течение 2 лет больных идиопатическим легочным фиброзом
Table 2
Comparison of baseline clinical and laboratory data of died and survived patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Показатели	Умершие (n = 22)	Выжившие (n = 24)	p
Средний возраст, годы	66,91 ± 9,31	63,67 ± 10,75	0,282
СРБ, мг / л	19,44 ± 13,03	10,33 ± 11,62	0,016
SpO_2 :			
исходная	94,05 ± 1,13	95,8 ± 71,25	0,043
после 6-МШТ	88,77 ± 8,33	94,04 ± 4,89	0,011
Дистанция 6-МШТ, м	306,25 ± 82,60	336,47 ± 71,16	0,189
ФЖЕЛ, %	58,45 ± 12,16	71,86 ± 18,08	0,005
ОФВ ₁ , %	66,68 ± 15,75	78,25 ± 20,42	0,038
Изменения по типу сотового легкого по данным КТВР при 1-й госпитализации, %	72,5	20,8	0,041

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; SpO_2 – насыщение артериальной крови кислородом; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

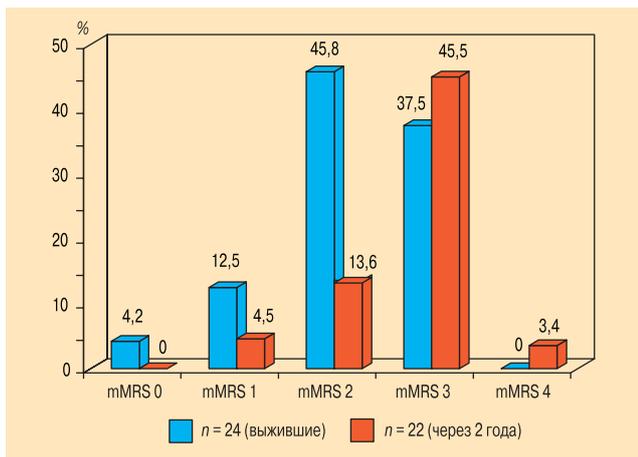


Рис. 3. Степень одышки по шкале mMRC при первой госпитализации у умерших в сравнении с выжившими больными с идиопатическим легочным фиброзом
Примечание: mMRC (*Modified Medical Research Council*) – шкала одышки.
Figure 3. mMRC dyspnea score at the first admission in died patients vs survived patients with idiopathic pulmonary fibrosis

У 36,4 % умерших при первичной госпитализации в пульмонологическое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. С.В.Очаповского» регистрировалась IV степень одышки по шкале mMRC. Выжившие пациенты при первичной госпитализации жалобы на одышку не предъявляли (рис. 3).

При первичной госпитализации у скончавшихся в дальнейшем пациентов при выполнении 6-МШТ отмечена достоверно более высокая десатурация; исходные показатели функции внешнего дыхания – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – у умерших были значимо ниже, а уровень С-реактивного белка, напротив, – в 1,9 раза выше; у 72,5 % выявлялись изменения по типу сотового легкого по данным КТВР.

Через 2 года при повторной госпитализации в пульмонологическое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. С.В.Очаповского» диагноз ИЛФ был пересмотрен у 7 пациентов в связи с выявлением на КТВР признаков, противоречащих картине ИЛФ. При этом 5 пациентам выполнена повторная ЧББЛ; в 2 случаях выявлены аутоантитела, специфичные для системной склеродермии и микроскопического полиангиита. По итогам дообследования установлены следующие диагнозы: гиперсенситивный пневмонит, хроническое течение ($n = 2$); лангерганс-клеточный гистиоцитоз ($n = 1$); неспецифическая интерстициальная пневмония, фиброзирующий вариант ($n = 1$); десквамативная интерстициальная пневмония, стабильное течение ($n = 1$), системная склеродермия, хроническое течение ($n = 1$) (аутоантитела иммуноглобулина (Ig) G к антигенам SS-A52++++ и Jo1++++); микроскопический полиангиит ($n = 1$) (аутоантитела IgG к антигену миелопероксидазы +++++).

Полученные данные о преобладании среди больных ИЛФ лиц мужского пола старшего возраста согласуются с данными эпидемиологических исследований последних лет, проведенными в Корее и Северной Италии, согласно которым, распрост-

раненность ИЛФ среди мужчин была достоверно выше [8, 9]. По данным канадского регистра среди мужчин старше 50 лет частота ИЛФ также была достоверно выше [10]. Согласно литературным данным, часто встречающиеся сопутствующие заболевания могут влиять на течение и прогноз пациентов с ИЛФ [11]. Так, результаты крупного когортного исследования *F.Gao et al.* [12] свидетельствуют о высокой частоте ГЭРБ у больных ИЛФ (62,3 %). Вместе с тем согласно полученным в работе данным, у больных ИЛФ наиболее частым сопутствующим заболеванием была ишемическая болезнь сердца (22,5 %), что, возможно, обусловлено более старшим возрастом пациентов; доля лиц с ГЭРБ составила только 15,2 %.

Несмотря на хорошо известные клинические особенности ИЛФ, включающие прогрессирующую одышку и кашель, которые развиваются вследствие прогрессирующего фиброза и разрушения паренхимы легкого [13], этот диагноз врачами первичного звена распознается по-прежнему несвоевременно. Об этом свидетельствовал значительный стаж болезни до первого направления к врачу-пульмонологу у впоследствии умерших больных ИЛФ ($3,84 \pm 2,32$ года), большинство из которых были направлены к пульмонологу в стадии изменений по типу сотового легкого по данным КТВР (72,5 %).

В связи с улучшением понимания патогенеза ИЛФ подходы к медикаментозной терапии заболевания претерпели значительные изменения и в настоящее время используются препараты с антифибротическими и антипролиферативными эффектами [14, 15], что подтверждает необходимость своевременного направления пациента к врачу-пульмонологу для верификации диагноза и постановки его на учет в регистре больных ИЛФ.

Динамическое наблюдение пациентов с ИЛФ также является актуальным, т. к. в процессе наблюдения может возникнуть необходимость пересмотра диагноза, о чем свидетельствуют как результаты данного исследования, так и литературные источники [16].

По мнению ряда исследователей, 6-МШТ может использоваться для прогнозирования летального исхода при многих хронических заболеваниях легких, включая ИЛФ [17–19]. Эти данные подтверждены полученными в настоящем исследовании результатами в части более значимой десатурации при выполнении 6-МШТ у умерших в дальнейшем пациентов по сравнению с выжившими. В настоящем исследовании в таких случаях наблюдались также значимо более низкие показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁. Согласно литературным данным и данным регистров, величина и скорость снижения ФЖЕЛ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ также может являться предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИЛФ [20–22].

Заключение

Таким образом, диагностика ИЛФ является сложным процессом, требующим от врача первичного

звена максимально быстрого направления пациента в мультидисциплинарный центр для верификации диагноза, т. к. ранняя диагностика и раннее начало специфической антифиброзной терапии имеют решающее значение для долгосрочных клинических исходов у больных ИЛФ.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- смертность среди больных ИЛФ за 2 года наблюдения составила 26,5 %;
- у умерших в течение 2 лет больных ИЛФ при первичной госпитализации в пульмонологическое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. С.В.Очаповского» установлены достоверно более низкие показатели SpO₂, ФЖЕЛ и ОФВ₁ и достоверно более высокий уровень СРБ; у 72,5 % умерших по данным КТВР выявлялись изменения по типу сотового легкого;
- у выживших больных ИЛФ через 2 года наблюдения зарегистрировано достоверное снижение SpO₂ и уменьшение пройденной дистанции при выполнении 6-МШТ; доля пациентов с изменениями по типу сотового легкого по данным КТВР увеличилась с 20,8 до 75,0 %;
- у 8,4 % больных ИЛФ через 2 года были пересмотрены и морфологически подтверждены следующие диагнозы: гиперсентивный пневмонит, хроническое течение ($n = 2$); лангергансоклеточный гистиоцитоз ($n = 1$); неспецифическая интерстициальная пневмония, фиброзирующий вариант ($n = 1$); десквамативная интерстициальная пневмония, стабильное течение ($n = 1$); серологически верифицированы системная склеродермия, хроническое течение ($n = 1$) и микроскопический полиангиит ($n = 1$).

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование выполнялось без участия спонсоров.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This study was not sponsored.

Литература

- Hobbs S., Lynch D. The idiopathic interstitial pneumonias: an update and review. *Radiol. Clin. North Am.* 2014; 52 (1): 105–120. DOI: 10.1016/j.rcl.2013.08.001.
- Troy L., Corte T. Interstitial lung disease in 2015: where are we now? *Aust. Fam. Physician.* 2015; 44 (8): 546–552.
- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Cottin V., Crestani B., Valeyre D. et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (132): 193–214. DOI: 10.1183/09059180.00001814.
- Nalysnyk L., Cid-Ruzafa J., Rotella P., Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 355–361. DOI: 10.1183/09059180.00002512.
- Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Med.* 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
- Lee H.E., Myong J.P., Kim H.R. et al. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016; 20 (7): 978–984. DOI: 10.5588/ijtld.16.0003.
- Harari S., Madotto F., Caminati A. et al. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0147072. DOI: 10.1371/journal.pone.0147072.
- Hopkins R.B., Burke N., Fell C. et al. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (1): 187–195. DOI: 10.1183/13993003.01504-2015.
- Raghu G., Amatto V.C., Behr J. Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
- Gao F., Hobson A.R., Shang Z.M. et al. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 26. DOI: 10.1186/s12876-015-0253-y.
- Lynch J.P., Huynh R.H., Fishbein M.C. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, clinical features, prognosis, and management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 37 (3): 331–357. DOI: 10.1055/s-0036-1582011.
- Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология.* 2015; 25 (5): 600–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612.
- Spagnolo P., Wells A.U., Collard H.R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drug Discovery Today.* 2015; 20 (5): 514–524. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.01.001.
- Королева И.М. Идиопатический легочный фиброз. Размышления рентгенолога. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (3): 8–13.
- Golpe R., Pérez-de-Llano L.A., Méndez-Marote L., Veres-Racamonge A. Prognostic value of walk distance, work, oxygen saturation, and dyspnea during 6-minute walk test in COPD patients. *Respir. Care.* 2013; 58 (8): 1329–1334. DOI: 10.4187/respcare.02290.
- Hsieh M.H., Fang Y.F., Chung F.T. et al. Distance-saturation product of the 6-minute walk test predicts mortality of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (9): 3168–3176. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.53.
- Bahmer T., Kirsten A.M., Waschki B. et al. Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 104. DOI: 10.1186/s12890-017-0444-0.
- Schmidt S.L., Tayob N., Han M.K. et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest.* 2014; 145 (3): 579–585. DOI: 10.1378/chest.13-0844.
- Nishiyama O., Yamazaki R., Sano A. et al. Prognostic value of forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2016; 13 (1): 40–47. DOI: 10.1177/1479972315603714.
- Doubková M., Švancara J., Svoboda M. et al. EMPIRE Registry, Czech Part: Impact of demographics, pulmonary

function and HRCT on survival and clinical course in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2017; Sep. 1. DOI: 10.1111/crj.12700.

Поступила 26.07.17

References

- Hobbs S., Lynch D. The idiopathic interstitial pneumonias: an update and review. *Radiol. Clin. North Am.* 2014; 52 (1): 105–120. DOI: 10.1016/j.rcl.2013.08.001.
- Troy L., Corte T. Interstitial lung disease in 2015: where are we now? *Aust. Fam. Physician.* 2015; 44 (8): 546–552.
- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Cottin V., Crestani B., Valeyre D. et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (132): 193–214. DOI: 10.1183/09059180.00001814.
- Nalysnyk L., Cid-Ruzafa J., Rotella P., Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 355–361. DOI: 10.1183/09059180.00002512.
- Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Med.* 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
- Lee H.E., Myong J.P., Kim H.R. et al. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016; 20 (7): 978–984. DOI: 10.5588/ijtld.16.0003.
- Harari S., Madotto F., Caminati A. et al. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0147072. DOI: 10.1371/journal.pone.0147072.
- Hopkins R.B., Burke N., Fell C. et al. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (1): 187–195. DOI: 10.1183/13993003.01504-2015.
- Raghu G., Amatto V.C., Behr J. Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
- Gao F., Hobson A.R., Shang Z.M. et al. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 26. DOI: 10.1186/s12876-015-0253-y.
- Lynch J.P., Huynh R.H., Fishbein M.C. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, clinical features, prognosis, and management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 37 (3): 331–357. DOI: 10.1055/s-0036-1582011.
- Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (5): 600–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612 (in Russian).
- Spagnolo P., Wells A.U., Collard H.R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drug Discovery Today.* 2015; 20 (5): 514–524. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.01.001.
- Koroleva I.M. Idiopathic pulmonary fibrosis. A radiologist's reflection. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (3): 8–13 (in Russian).
- Golpe R., Pérez-de-Llano L.A., Méndez-Marote L., Veres-Racamonge A. Prognostic value of walk distance, work, oxygen saturation, and dyspnea during 6-minute walk test in COPD patients. *Respir. Care.* 2013; 58 (8): 1329–1334. DOI: 10.4187/respcare.02290.
- Hsieh M.H., Fang Y.F., Chung F.T. et al. Distance-saturation product of the 6-minute walk test predicts mortality of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (9): 3168–3176. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.53.
- Bahmer T., Kirsten A.M., Waschki B. et al. Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 104. DOI: 10.1186/s12890-017-0444-0.
- Schmidt S.L., Tayob N., Han M.K. et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest.* 2014; 145 (3): 579–585. DOI: 10.1378/chest.13-0844.
- Nishiyama O., Yamazaki R., Sano A. et al. Prognostic value of forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2016; 13 (1): 40–47. DOI: 10.1177/1479972315603714.
- Doubková M., Švancara J., Svoboda M. et al. EMPIRE Registry, Czech Part: Impact of demographics, pulmonary function and HRCT on survival and clinical course in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Respir. J.* 2017; Sep. 1. DOI: 10.1111/crj.12700.

Received July 26, 2017

Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы

Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, О.П.Ищенко^{1,2}, И.А.Соловьева^{1,2}, А.Ю.Крапошина¹, С.В.Чубарова^{1,2}, А.Н.Мальцева¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
2 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

Информация об авторах

Собко Елена Альбертовна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Ищенко Ольга Петровна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (902) 924-43-95; e-mail: fridag@yandex.ru

Соловьева Ирина Анатольевна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Чубарова Светлана Владимировна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 515-89-99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Мальцева Анна Николаевна – студентка VI курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (923) 357-98-30; e-mail: anutka_9@mail.ru

Резюме

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний. Однако у большей части больных, несмотря на наличие схем лечения, контролируемого течения БА достичь не удается. **Целью** данного исследования явилось выявление основных клинико-функциональных предикторов неконтролируемого течения БА. **Материалы и методы.** В 2009–2011 гг. набрана группа пациентов с БА ($n = 280$) различной степени тяжести. У всех больных проводилось полное клинико-функциональное обследование – в 2009–2011 гг. и в динамике через 5 лет. Также выполнялись развернутый и биохимический анализы крови, определение цитокинового профиля и артериальной ригидности; исследование функции внешнего дыхания с помощью спирометрии и бодиплетизмографии. Анализировались показатели работы сердечно-сосудистой системы по данным электрокардиографии, эхокардиографии, проводилась неинвазивная артериография. Оценивались эластичность и функциональные свойства аорты во время анализа характеристик пульсовой волны. **Результаты.** С помощью расчета значений отношения шансов и доверительного интервала выявлены возможные причины неконтролируемого течения БА в зависимости от тяжести. Установлена также значительная роль неадекватной базисной терапии, курения и ЛОР-патологии у больных среднетяжелой БА. Показано, что наиболее статистически значимыми причинами, влияющими на достижение контроля над БА тяжелого течения, являются возраст старше 60 лет, сопутствующие ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ), а также неадекватная базисная терапия. Помимо этого, в динамике через 5 лет отмечается рост заболеваемости ГБ и присоединение ИБС различных форм. **Заключение.** У больных БА установлены низкий уровень контроля над заболеванием и возможные связанные с этим причины.

Ключевые слова: бронхиальная астма, неконтролируемое течение, сопутствующая патология, неадекватная базисная терапия.

Для цитирования: Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Чубарова С.В., Мальцева А.Н. Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 43–49. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-43-49

Clinical and functional predictors of uncontrolled asthma

Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Ol'ga P. Ishchenko^{1,2}, Irina A. Solov'eva^{1,2}, Angelina Yu. Kraposhina¹, Svetlana V. Chubarova^{1,2}, Anna N. Mal'tseva¹

1 – V.F.Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;
2 – Krasnoyarsk State Territorial Teaching Hospital; ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Author information

Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Professor at Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Division of Allergy, Krasnoyarsk State Territorial Teaching Hospital; tel.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology, Krasnoyarsk State Territorial Teaching Hospital; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Ol'ga P. Ishchenko, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Teaching Hospital; tel.: (902) 924-43-95; e-mail: fridag@yandex.ru

Irina A. Solov'eva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; a pulmonologist at Krasnoyarsk State Territorial Teaching Hospital; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 with 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

Svetlana V. Chubarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Teaching Hospital; tel.: (913) 515 89 99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Anna N. Mal'tseva, 6-year student, Therapeutic Faculty, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (923) 357-98-30; e-mail: anutka_9@mail.ru

Abstract

The purpose of our work was to describe clinical and functional predictors of uncontrolled asthma. **Methods.** Two hundred and eighty patients with mild to severe asthma have been selected in 2009 – 2011. A comprehensive examination was performed at baseline and 5 years later. The odds ratio and confidence intervals for potential causative factors of uncontrolled asthma were calculated. **Results.** Inadequate asthma therapy, smoking and upper airway diseases were significant factors in patients with moderate asthma. Age > 60 years, comorbid ischaemic heart disease (IHD) and hypertension, and inadequate asthma therapy were statistically significant predictors of asthma control in patients with severe asthma. In 5 years of follow-up, prevalence of IHD and hypertension has increased. **Conclusion.** Poor asthma control is unusual in patients with asthma. Potential reasons of uncontrolled asthma course were determined.

Key words: bronchial asthma, uncontrolled course, comorbidity, inadequate basic therapy.

For citation: Sobko E.A., Demko I.V., Ishchenko O.P., Solov'eva I.A., Kraposhina A.Yu., Chubarova S.V., Mal'tseva A.N. Clinical and functional predictors of uncontrolled asthma. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 43–49 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-43-49

Бронхиальная астма (БА) занимает одну из ведущих позиций в структуре заболеваемости населения. Несмотря на то, что имеются необходимые рекомендации по лечению и ведению пациентов, число лиц с неконтролируемым течением заболевания не уменьшается. Так, по данным исследования НИКА (2011), в России общий контроль над БА наблюдался в 23 % случаев. Это связано, во-первых, с недооценкой степени контроля как со стороны врача, так и со стороны пациента, а во-вторых – с неэффективной терапией. Уровень контроля над БА был также оценен в Европе (2008), при этом у 55 % больных отмечено неконтролируемое течение заболевания [1].

Многочисленные исследования посвящены изучению причин неконтролируемого течения БА [2, 3]. Так, *О.Ю.Поздняковой* [4] определены следующие факторы риска: женский пол, отягощенная наследственность, коморбидная патология, низкая приверженность терапии, экзогенные факторы. С помощью кластерного анализа определен тип человека с неконтролируемой БА: это женщины с отягощенной наследственностью, коморбидными состояниями, нейтрофильным воспалением, генерализованной обструкцией и низкой приверженностью терапии.

В других работах подчеркивается влияние респираторных инфекций и профессиональных факторов как при обострении БА, так и в случае неконтролируемого течения заболевания [5]. С другой стороны, установлено (2014), что основными факторами, оказывающими влияние на уровень контроля над БА, являются степень тяжести заболевания, возраст, давность заболевания, стаж курения, индекс массы тела, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≤ 60 % [6].

J.B.Soriano et al. (2005) изучалась частота встречаемости коморбидных состояний при БА. Уста-

новлено, что наиболее распространенными являлись респираторные инфекции, депрессия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), дегенеративные заболевания суставов, аритмия, рак, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [7]. При этом у большинства пациентов отмечены > 2 коморбидных состояний – патология ЛОР-органов (полипозные синуситы, аллергические и неаллергические риниты), желудочно-кишечного тракта, в особенности – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лекарственная непереносимость (нестероидных противовоспалительных препаратов) и АГ.

Таким образом, актуальной проблемой является поиск предикторов неконтролируемого течения БА, при этом вопросы коморбидной патологии при БА остаются дискуссионными.

Целью исследования явился анализ клинико-функциональных параметров у больных БА различной степени тяжести за период 2009–2016 гг. для выявления предикторов прогрессирования заболевания и развития сопутствующей патологии.

Материалы и методы

В 2009–2011 гг. набрана группа пациентов ($n = 280$; возраст – от 18 до 70 лет) с БА персистирующего течения различной степени тяжести: легкой ($n = 30$), среднетяжелой ($n = 111$), тяжелой нестероидозависимой (ТНБА) ($n = 76$) и тяжелой стероидозависимой (ТСБА) ($n = 63$). Группу контроля составили практически здоровые лица ($n = 40$). Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: БА легкой, среднетяжелой и тяжелой степени, возраст старше

18 и моложе 70 лет, ранее установленный диагноз БА, подтвержденной данными спирографии, бронхиальной обструкцией, носящей обратимый характер (прирост ОФВ_{1исх.} $\geq 12\%$ и > 200 мл после пробы с 400 мкг салбутамола), возможность правильного использования базисных препаратов, адекватно оценивать свое состояние (по мнению исследователя), получение информированного согласия на участие в исследовании.

В литературе широко освещается тема сочетания респираторной и кардиальной патологии, однако вопросы прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с патологией органов дыхания остаются дискуссионными. Одним из значимых причинных факторов часто описывается эндотелиальная дисфункция как начальный этап развития многих заболеваний, в т. ч. ССЗ. С целью оценки частоты возникновения ССЗ у пациентов с БА и факторов, оказывающих влияние на это, особое внимание уделялось пациентам без выраженных ССЗ в анамнезе. Критерии исключения: ССЗ (ИБС: инфаркт миокарда в течение 1 года до включения в исследование, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии), цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные ишемические атаки), злокачественные новообразования, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, беременность и кормление грудью, а также ХОБЛ и СД.

Диагноз БА у всех больных был установлен ранее, о чем свидетельствовали данные анамнеза, подтвержденные медицинской документацией о госпитализации в отделение аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» и другие стационары края, или обращения за медицинской помощью в амбулаторном порядке.

У каждого пациента проводилась оценка клинических проявлений заболевания — изучалась частота приступов удушья в дневное и ночное время, коли-

чество обострений, госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи и обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения по поводу обострения заболевания за последние 12 мес. до включения в исследование. Методы обследования включали также развернутый и биохимический анализы крови, определение цитокинового профиля и артериальной ригидности. Исследование функции внешнего дыхания проводилось с помощью спирометрии и бодиплетизмографии на аппарате общей плетизмографии *Erich Eger* (*Erich Eger*, Германия) с компьютерной спирометрией. Анализировались показатели работы сердечно-сосудистой системы с помощью электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ). Неинвазивная артериография осуществлялась на аппарате *TensioClinic* (Венгрия). Оценивались эластические и функциональные свойства аорты во время анализа характеристик пульсовой волны.

В динамике через 5 лет проводилась оценка уровня контроля, изменения степени тяжести заболевания, функциональных показателей у больных БА, включенных в исследование (2009). Удалось найти информацию о 252 пациентах, один из них умер от прогрессирования рака пищевода, диагностированного в 2014 г. Данные о лицах преимущественно с легким течением БА получить не удалось. В дальнейшем исследование, в ходе которого снова были проведены все перечисленные обследования больных ($n = 251$), продолжилось, кроме того, более подробно оценивались структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 10.0*. Количественные значения представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 — 25-й, Q3 — 75-й процентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными в процентах частотами. В сравнительном анализе групп по количественным признакам использовался

Таблица 1
Общая характеристика больных бронхиальной астмой, обследованных в 2009–2011 и 2016 гг.

Table 1
Common characteristics of patients with bronchial asthma in 2009 – 2011 and in 2016

Группы больных	Период, годы	Число наблюдений	Пол, n (%)		Возраст, годы	Продолжительность заболевания, годы	Отягощенная наследственность по БА, n (%)
			мужской	женский			
Me [Q1; Q3]							
БА легкого течения	2009–2011	30	18 (60)	12 (40)	22 [19; 26]	13 [7; 15]	17 (56,7)
	2016	7	5 (71,4)	2 (28,6)	29 [26; 32]	16 [8; 20]	6 (85,7)
БА среднетяжелого течения	2009–2011	111	39 (35,1)	72 (64,9)	42 [30; 52,5]	3 [1; 10]	41 (36,9)
	2016	92	34 (37)	58 (63)	47 [33; 58]	9,5 [7; 18]	34 (36,9)
ТНБА	2009–2011	76	16 (21,1)	60 (78,9)	49 [44; 55]	11,5 [4,5; 17]	26 (34,2)
	2016	95	22 (23,2)	73 (76,8)	54 [46; 6]	18 [11; 23]	32 (33,7)
ТСБА	2009–2011	63	14 (22,2)	49 (77,8)	51 [45; 55]	15 [10; 25]	32 (50,8)
	2016	57	13 (22,8)	44 (77,2)	58 [51; 61]	22 [17; 31]	56,1
Общее число	2009–2011	280	87 (31,1)	193 (68,9)	49 [40; 54]	10 [4; 17]	116 (41,4)
	2016	251	74 (29,5)	177 (70,5)	54 [44,5; 60]	18 [10,5; 25,5]	104 (41,4)
Контроль	–	40	20 (50)	20 (50)	38 [32; 48]	–	–

Примечание: БА – бронхиальная астма; ТНБА – тяжелая нестероидозависимая БА; ТСБА – тяжелая стероидозависимая БА.

непараметрический U-критерий Манна–Уитни, т. к. наблюдались отклонения от нормального распределения выборок, определяемого по методу Колмогорова–Смирнова и критерию Шапиро–Уилка. Для оценки статистической значимости различий при сравнении 2 не связанных между собой групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Повторные измерения анализировались посредством непараметрического T-критерия Уилкоксона. Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. При значении коэффициента корреляции $r \geq 0,75$ связь между признаками оценивалась как сильная, при $0,25 < r < 0,75$ – как зависимость средней силы, при $r \leq 0,25$ – как слабая степень корреляции. Частота встречаемости признака оценивалась с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки относительного риска рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и его 95%-ный доверительный интервал (ДИ) по формуле:

$$\text{ОШ} = (ad) / (bc),$$

где **a** и **b** – наличие или отсутствие фактора риска в исследуемой группе соответственно; **c** и **d** – наличие или отсутствие фактора риска в контрольной группе соответственно. Признаки со значением $\text{ОШ} > 1,0$ были отнесены к наиболее значимым факторам.

Результаты и обсуждение

Изучение уровня контроля над БА проводилось с помощью теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ). В 2009 г. при включении в исследование в группах больных с легкой и среднетяжелой БА полный контроль зарегистрирован в $44,4 \pm 5$ и $20,2 \pm 4$ % случаев соответственно, тогда как у больных тяжелой БА контроль отсутствовал практически в 100 % случаев. Через 5 лет при оценке уровня конт-

роля показаны следующие результаты: полный контроль согласно результатам АСТ зарегистрирован у $69,5 \pm 4,8$ % пациентов со среднетяжелой БА (табл. 2); у $28,3 \pm 4,7$ % больных среднетяжелой БА, $71,6 \pm 4,6$ % лиц с ТНБА и в 100 % случаев ТСБА контроль отсутствовал. Не представлялось возможным оценить контроль над БА в группе пациентов с легким течением заболевания из-за малого числа оставшихся больных через 5 лет ($n = 7$). При этом в других исследованиях уровень контроля над легкой БА достигнут в 20 % случаев, а также у 12 % больных со среднетяжелым течением заболевания и 9 % пациентов с тяжелой БА [1].

По результатам анализа соблюдения объема рекомендуемой базисной противовоспалительной терапии в группе больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА, у которых результаты АСТ составили < 20 баллов, при ведении пациентов выявлены следующие ошибки: замена препарата ($3,0 \pm 1,7$ %), монотерапия вместо рекомендованной комбинированной базисной терапии ($25,6 \pm 4,4$ %), уменьшение дозы препарата ($12,8 \pm 5,0$ %).

Проведен также анализ возможных причин неконтролируемого течения заболевания у больных БА в зависимости от степени тяжести с помощью расчета ОШ (табл. 3). В группе пациентов с БА среднетяжелого течения наиболее значимыми оказались следующие факторы: неадекватная базисная терапия (риск неконтролируемого течения заболевания повышается в 2,573 раза), курение (риск отсутствия контроля повышается в 3,75 раза), женский пол (ОШ – 2,952 [1,051–8,290]), наличие гипертонической болезни (ГБ) (риск неконтролируемого течения повышается в 3,125 раза) и ЛОР-патология (ОШ – 4,851 [1,042–22,578]). При ТНБА основными статистически значимыми являются следующие факторы: возраст старше 60 лет (ОШ – 7,738 [1,691–35,419]), сопутствующая патология (ИБС и ГБ повышают вероятность неконтролируемого течения БА в 6,818 и 7,537 раза соответственно),

Таблица 2

Уровень контроля у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести при динамическом наблюдении
Table 2
Asthma control level in patients with bronchial asthma during the follow-up

Группа больных	Число наблюдений		Результат АСТ, суммарный балл	2009–2011 гг.		2016 г.
	2009 г.	2016 г.		n (%)		
БА среднетяжелого течения	111	92	25	22* (20,2)	64* (69,5)	
			20–24	38 (34,8)	2 (2,2)	
			< 20	49 (45)	26 (28,3)	
ТНБА	76	95	25	3* (3,9)	23* (24,2)	
			20–24	6 (7,9)	4 (4,2)	
			< 20	67 (88, 2)	68 (71,6)	
ТСБА	63	57	25	0	0	
			20–24	0	0	
			< 20	57 (100)	57 (100)	

Примечание: БА – бронхиальная астма; АСТ (*Asthma Control Test*) – теста по контролю над БА; ТНБА – тяжелая нестероидозависимая БА; ТСБА – тяжелая стероидозависимая БА; 25 баллов – полностью контролируемое течение БА; 20–24 балла – частично контролируемое течение БА; < 20 баллов – неконтролируемое течение БА; * – статистически значимые различия показателей в группах проводились с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса ($p < 0,05$).

Notes. 25 points indicate fully controlled asthma; 20 – 24 points, indicate partly controlled asthma; < 20 points, indicate uncontrolled asthma. *, statistically significant difference between patients' groups; the chi-square test with Yates' correction was used ($p < 0.05$).

Таблица 3
Факторы риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы в зависимости от степени тяжести

Table 3
Risk factors of uncontrolled asthma course in dependence of asthma severity

Фактор риска	Среднетяжелая БА		ТНБА	
	ОШ	ДИ	ОШ	ДИ
Неадекватная базисная терапия	2,573	2,753–19,214	4,116	1,377–12,306
Женский пол	2,952	1,051–8,290	2,827	1,092–7,318
ОФВ ₁ < 65	0,484	0,127–1,850	3,43	1,037–10,778
Курение	3,746	1,194–11,754	3,560	1,106–11,458
ЛОР-патология	4,851	1,042–22,578	3,018	1,179–7,727
Возраст старше 60 лет	0,568	0,170–1,896	7,738	1,691–35,419
ИБС	5,417	0,469–62,502	6,818	1,486–31,292
ГБ	3,125	1,205–8,104	7,537	2,756–20,549

Примечание: БА – бронхиальная астма; ТНБА – тяжелая нестероидозависимая бронхиальная астма; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь.

неадекватная базисная терапия (ОШ – 4,116 [1,377–12,306]). Расчет ОШ в группе пациентов с ТСБА невозможен ввиду того, что ни один пациент не достиг контролируемого течения заболевания. Стоит отметить, что в других работах как причина неконтролируемого течения БА наряду с обострением аллергических заболеваний выделялась также неадекватная базисная терапия [8]. Помимо этого, при анализе причин отсутствия контроля выявлены такие значимые факторы, как отсутствие комплаенса, нерациональная базисная терапия, синдром перекреста БА–ХОБЛ, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний и нарушения техники ингаляции [9]. Имеются указания и на прямую корреляцию между неконтролируемым течением БА и увеличением индекса массы тела [10]. Остается единым мнение, что решающая роль в достижении контролируемого течения БА отводится базисной провастматической терапии.

При проспективном открытом наблюдательном исследовании отмечено, что у 21 (8,4 ± 2,8 %) больного зарегистрировано ухудшение течения заболевания. Наблюдается увеличение числа больных в груп-

пе ТНБА в 1,25 раза с одновременным уменьшением числа лиц в группах среднетяжелого и легкого течения заболевания. Проанализированы возможные причины, которые могли привести к утяжелению БА. Так, респираторные инфекционные заболевания > 4 раз в год регистрировались у 8 (38,1 ± 2,8 %), тяжелая пневмония – у 3 (14,3 ± 7,6 %), продолжали курить 9 (42,8 ± 10,8 %) из 21 пациента. На основании полученных в ходе исследования данных следует отметить, что нерегулярная базисная терапия или недостаточная доза ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) оказалась одной из наиболее значимых причин ухудшения течения заболевания (ОШ – 3,636 [1,456; 9,082]). Стоит отметить, что у 33,34 ± 1,7 % пациентов имеет место воздействие сразу нескольких неблагоприятных факторов.

Кроме того, по результатам проспективного наблюдения показано увеличение числа больных с диагнозом ГБ – со 114 (45,4 ± 3,1 %) в 2009–2011 гг. до 142 (56,6 ± 3,1 %) в 2016 г., а также развитие ССЗ и другой патологии, которая изначально была критерием исключения из исследования (табл. 4). Так, в катамнестическом периоде ИБС различной формы

Таблица 4
Частота встречаемости сопутствующей патологии у больных БА различной степени тяжести в период 2009–2016 гг.

Table 4
Prevalence of comorbidity in patients with bronchial asthma, 2009 – 2016

Тяжесть заболевания (2009–2011)	Число наблюдений	ГБ, n (%)	Тяжесть заболевания (2016)	Число наблюдений	ГБ	ИБС	СД	ХОБЛ
					n (%)			
БА легкого течения	30	0	БА легкого течения	7	0	0	0	0
БА среднетяжелого течения	111	25 (23)	БА среднетяжелого течения	92	29 (31,5)	3 (3,3)	0	0
ТНБА	76	47 (61,8)*,**	ТНБА	95	68 (71,6)*,*	26 (27,4)**	10 (10,5)**	27 (28,4)**
ТСБА	63	42 (73,7)*,*	ТСБА	57	45 (79)*,*	24 (45,3)*,**	17 (29,8)**,**	21 (36,8)**
Общее число	280	114 (45,4)	Общее число	251	142 (56,6)	53 (21,1)	27 (10,8)	48 (19,1)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ТНБА – тяжелая нестероидозависимая бронхиальная астма; ТСБА – тяжелая стероидозависимая бронхиальная астма; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; различия между группами пациентов: * – с БА легкого течения, ** – со среднетяжелой БА, *** – с тяжелой нестероидозависимой БА и другими группами.

Notes. Comparisons: *, with mild asthma; **, with moderate asthma, ***, with severe non-steroid-dependent asthma and other groups.

диагностирована у 53 ($21,1 \pm 2,6$ %) больных, при этом в большинстве случаев ($73,6 \pm 1,7$ %) отмечен такой фактор риска, как возраст; в $49,1 \pm 1,7$ % – ожирение, в $30,2 \pm 1,7$ % – курение. СД 2-го типа развились у 27 ($10,8 \pm 2,0$ %), ХОБЛ – у 48 ($19,1 \pm 2,5$ %) пациентов. Диагноз ИБС установлен врачами-кардиологами Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» на основании клинико-функциональных и инструментальных данных (ЭКГ, ЭхоКГ, 6-минутный шаговый тест, холтеровское мониторирование ЭКГ). Коронароангиография с целью верификации диагноза ИБС проведена у 8 ($15,4 \pm 5,0$ %) пациентов; также выполнено стентирование коронарных артерий ($n = 3$). Результаты анализа полученных данных свидетельствуют о том, что кардиальная патология чаще формировалась среди больных тяжелой БА.

Аналогичная тенденция с увеличением числа больных БА с кардиальной патологией в течение 5 лет отмечена в работе О.М. Урясьева [11], при этом чаще встречалось сочетание БА, ИБС и ГБ. Кроме того, выявлено, что у больных БА наиболее часто встречается именно сердечно-сосудистая патология – в $62,6$ % случаев в целом и до 76 % случаев – при тяжелой БА.

СД 2-го типа диагностирован среди больных как ТНБА, так и ТСБА. Наиболее вероятно, что причиной развития СД является использование системных ГКС (сГКС). Так, длительность постоянного приема сГКС в группе ТСБА составила $13,5$ [$9,5$; $18,5$] года, а индекс массы тела большинства больных – > 30 кг / м². В группе больных ТНБА медиана длительности приема сГКС курсами составила 17 [9 ; 20] лет, а медиана частоты курсов приема сГКС в год – 2 [1 ; 3].

Обращает на себя внимание, что в течение 5 лет после начала исследования ХОБЛ сформировалась у $28,4 \pm 7,2$ % больных ТНБА и у $36,8$ % пациентов с ТСБА, среди этих больных продолжали курить 22 ($45,8 \pm 7,2$ %) человека, 1 пациент с ТНБА прекратил курение.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 6 ($2,4 \pm 1,1$ %) пациентов, онкологические заболевания диагностированы у 4 ($1,6 \pm 1,1$ %) больных.

Таким образом, БА – серьезная глобальная проблема здравоохранения, затрагивающая все возрастные группы. В последние годы достигнуты существенные успехи в научных знаниях о природе заболевания, фенотипах БА, широком спектре высокоэффективных методов лечения. Однако данные международных исследований свидетельствуют о плохом контроле над заболеванием [12–14]. Поэтому выявление основных причин, влияющих на отсутствие контроля, еще долгое время будет оставаться актуальной задачей.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии контроля над БА. Наиболее значимыми факторами,

влияющими на достижение контролируемого течения при среднетяжелой БА, являются неадекватная базисная терапия (ОШ – $2,573$ [$2,753$ – $19,214$]), курение (ОШ – $3,746$ [$1,194$ – $11,754$]), женский пол (ОШ – $2,952$ [$1,051$ – $8,290$]), наличие ГБ (ОШ – $3,125$ [$1,205$ – $8,104$]) и ЛОР-патология (ОШ – $4,851$ [$1,042$ – $22,578$]). При тяжелом течении БА основными статистически значимыми являются следующие причины: возраст старше 60 лет (ОШ – $7,738$ [$1,691$ – $35,419$]), сопутствующие ИБС (ОШ – $6,818$ [$1,486$ – $31,292$]) и ГБ (ОШ – $7,537$ [$2,756$ – $20,549$]), неадекватная базисная терапия (ОШ – $4,116$ [$1,377$ – $12,306$]).

При оценке степени тяжести заболевания отмечено, что в $8,4 \pm 2,8$ % случаев течение БА ухудшилось, при этом основной причиной явилась отмена базисной терапии и неадекватная базисная противоастматическая терапия.

По результатам проспективного наблюдения отмечается возникновение ССЗ и заболеваний, которые исключались в исследуемой группе пациентов на момент начала исследования – присоединение ИБС, СД, ХОБЛ, развитие ОНМК и онкологических заболеваний. Помимо этого, заболеваемость ГБ возросла на $11,2$ %.

Неадекватная терапия и сопутствующая патология занимают ведущие позиции в структуре причин неконтролируемого течения БА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
- Титова О., Козырев А., Суховская О. Влияние различных факторов риска на течение и прогноз бронхиальной астмы. *Врач*. 2013; (6): 85–87.
- Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М., Артюхов И.П. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2007; (2): 90–97.
- Позднякова О.Ю., Байда А.П., Батурич В.А. Факторы риска формирования неконтролируемой бронхиальной астмы. *Врач*. 2013; (11): 19–22.
- Marincu I., Frent S., Tomescu M.C., Mihaicuta S. Rates and predictors of uncontrolled bronchial asthma in elderly patients from western Romania. *Clin. Interv. Aging*. 2015; (10): 963–967. DOI: 10.2147/CIA.S83141.
- Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. и др. Естественное течение бронхиальной астмы: факторы, не позволяющие достичь контроля в долгосрочной перспективе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; (5): 9–18. DOI: 10.20333/2500136-2017-5-9-18.
- Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005; 128 (4): 2099–2107. DOI: 10.1378/chest.128.4.2099.

8. Карапетян Е.И., Авдеева Н.В. Анализ причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2010; 36: 35–37.
9. Рузанов Д.Ю., Давидовская Е.И., Барановская Т.В. и др. Фенотипы и состояния бронхиальной астмы с неконтролируемым течением. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016; 2: 34–39.
10. Жестков А.В., Нагаткин Д.А. Проблемы контроля бронхиальной астмы в первичном звене здравоохранения Самарской области. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (2): 15–18.
11. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патология: частота и клинико-функциональные особенности. *Земский врач*. 2013; 3 (20): 22–27.
12. Demoly P., Paggiaro P., Plaza V. et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 112 (18): 105–112. DOI: 10.1183/09059180.00001209.
13. Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A. et al. The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (5): 529–533. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3276.
14. Gold L.S., Thompson P., Salvi S. et al. Level of asthma control and health care utilization in Asia-Pacific countries. *Respir. Med.* 2014; 108 (2): 271–277. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.12.004.
15. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. DOI: 10.1164/rccm.200801-060ST.
4. Pozdnyakova O.Yu., Bayda A.P., Baturin V.A. Risk factors of uncontrolled asthma. *Vrach.* 2013; (11): 19–22 (in Russian).
5. Marincu I., Frent S., Tomescu M.C., Mihaicuta S. Rates and predictors of uncontrolled bronchial asthma in elderly patients from western Romania. *Clin. Interv. Aging.* 2015; (10): 963–967. DOI: 10.2147/CIA.S83141.
6. Kobayakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S. et al. Natural course of asthma: factors impeding achievement long-term control. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2017; (5): 9–18. DOI: 10.20333/2500136-2017-5-9-18 (in Russian).
7. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005; 128 (4): 2099–2107. DOI: 10.1378/chest.128.4.2099.
8. Karapetyan E.I., Avdeeva N.V. An analysis of causes of uncontrolled asthma course. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2010; 36: 35–37 (in Russian).
9. Ruzanov D.Yu., Davidovskaya E.I., Baranovskaya T.V., et al. Asthma phenotypes and uncontrolled asthma course. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2016; 2: 34–39 (in Russian).
10. Zhestkov A.V., Nagatkin D.A. Difficulties to achieve asthma control in primary healthcare facilities of Samara region. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2014; 7 (2): 15–18 (in Russian).
11. Uryas'ev O.M. Bronchial asthma and comorbid heart diseases: frequency and clinical and functional features. *Zemskiy vrach.* 2013; 3 (20): 22–27 (in Russian).
12. Demoly P., Paggiaro P., Plaza V. et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 112 (18): 105–112. DOI: 10.1183/09059180.00001209.
13. Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A. et al. The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (5): 529–533. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3276.
14. Gold L.S., Thompson P., Salvi S. et al. Level of asthma control and health care utilization in Asia-Pacific countries. *Respir. Med.* 2014; 108 (2): 271–277. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.12.004.
15. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. DOI: 10.1164/rccm.200801-060ST.

Поступила 04.12.17

References

1. Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Bronchial asthma control in Russia: results of NIKA multicenter observational study. *Pul'monologiya.* 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
2. Titova O., Kozyrev A., Sukhovskaya O. An influence of different risk factors on clinical course and prognosis of bronchial asthma. *Vrach.* 2013; (6): 85–87 (in Russian).
3. Demko I.V., Gordeeva N.V., Petrova M.M., Artyukhov I.P. Clinical course and treatment of bronchial asthma and cardiovascular comorbidity. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2007; (2): 90–97 (in Russian).

Received December 04, 2017

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей

А.Ю.Куликов¹, Е.И.Макарова¹, С.Н.Авдеев^{1,2}, З.Р.Айсанов³, В.В.Архипов⁴, А.В.Емельянов⁵, Н.И.Ильина⁶, О.М.Курбачева⁶, Н.В.Матвеев⁷, Н.М.Ненашева⁴, С.В.Федосенко⁷

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;
- 7 – Общество с ограниченной ответственностью «Тева»: 115054, Москва, ул. Валовая, 35

Информация об авторах

Куликов Андрей Юрьевич – д. э. н., профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (968) 879-88-02; e-mail: 7677041@mail.ru

Макарова Елена Ивановна – аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 619-40-42; e-mail: elena.kilimanova@gmail.com

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корреспондент Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 506-06-97; e-mail: aisanov@mail.ru

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 190-17-00; e-mail: 1901700@gmail.com

Емельянов Александр Викторович – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 900-03-32, e-mail: emelav@inbox.ru

Ильина Наталья Ивановна – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (985) 763-68-65; e-mail: instimmun@yandex.ru

Курбачева Оксана Михайловна – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 673-69-82; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Матвеев Николай Валентинович – д. м. н., менеджер по оценке технологий здравоохранения Общества с ограниченной ответственностью «Тева»; тел.: (916) 960-00-20; email: matv@sandy.ru

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com

Федосенко Сергей Вячеславович – д. м. н.; старший медицинский советник Общества с ограниченной ответственностью «Тева»; тел.: (913) 810-23-11; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

Резюме

Стоимость терапии больных тяжелой бронхиальной астмой (БА) превышает 50 % общих затрат на оказание медицинской помощи при БА, что является серьезным социально-экономическим бременем как для больных, так и для общества в целом. Бронхиальная эозинофильная инфильтрация по праву считается одним из важнейших элементов в патогенезе тяжелой БА Т2-эндотипа. Количество эозинофилов в крови и мокроте коррелирует с тяжестью БА и является независимым фактором риска развития обострений БА. Использование современных методов биомаркерной диагностики у больных тяжелой БА позволяет проводить персонализированную коррекцию иммунологических нарушений с помощью высокоспецифичных таргетных препаратов. До недавнего времени в России был зарегистрирован лишь один таргетный лекарственный препарат (ЛП) для терапии БА – омализумаб, основной мишенью которого является свободный иммуноглобулин Е. В апреле 2017 г. в России зарегистрирован еще один таргетный ЛП Синкейро (реслизумаб) – гуманизированный моноклональный антитело против интерлейкина-5 (IL-5). **Целью** исследования явилась фармакоэкономическая оценка применения ЛП реслизумаб при лечении больных тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей в сравнении с использованием ЛП омализумаб. **Материалы и методы.** В группе больных тяжелой БА, имеющих показания к назначению омализумаба и реслизумаба, на основании литературных данных проводилось не прямое сравнение эффективности обоих указанных ЛП и сравни-

тельная оценка затрат на терапию тяжелой БА препаратами омализумаб (Ксолар) и реслизумаб (Синкейро), ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), амбулаторное лечение, компенсацию обострений и побочных эффектов ЛП. Фармакоэкономическое исследование выполнено с применением анализов «затраты – эффективность» и влияния на бюджет. **Результаты.** По результатам анализа «затраты – эффективность» установлено, что терапия тяжелой БА с использованием реслизумаба является доминантной по сравнению с омализумабом с учетом снижения частоты обострений, при которых требуется назначение системных ГКС. По результатам анализа влияния на бюджет показано, что при переводе 100 пациентов с терапии омализумабом на терапию с использованием ЛП реслизумаб экономия бюджетных средств составляет 51,99 млн руб. за 1 год (снижение общих прямых затрат на лечение тяжелой БА – 36,6%). **Заключение.** По результатам фармакоэкономического исследования продемонстрировано экономическое преимущество реслизумаба в сравнении с омализумабом при терапии тяжелой эозинофильной БА. **Ключевые слова:** фармакоэкономика, реслизумаб, тяжелая бронхиальная астма, эозинофилия, моноклональные антитела, интерлейкин-5, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты – эффективность».

Для цитирования: Куликов А.Ю., Макарова Е.И., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Матвеев Н.В., Ненасшева Н.М., Федосенко С.В. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 50–60. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60

Pharmacoeconomic analysis of therapy with reslizumab in severe eosinophilic asthma

Andrey Yu. Kulikov¹, Elena I. Makarova¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov³, Vladimir V. Arkhipov⁴, Aleksandr V. Emel'yanov⁵, Natal'ya I. Il'ina⁶, Oksana M. Kurbacheva⁶, Nikolay V. Matveev⁷, Natal'ya M. Nenasheva⁴, Sergey V. Fedosenko⁷

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

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

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

4 – Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;

5 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;

6 – Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia;

7 – Teva LLC: ul. Valovaya 35, Moscow, 115054, Russia

Author information

Andrey Yu. Kulikov, Doctor of Economics, Professor, Department of Organization of Drug Provision and Pharmacoeconomics, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (968) 879-88-02; e-mail: 7677041@mail.ru

Elena I. Makarova, Postgraduate Student, Department of Organization of Drug Provision and Pharmacoeconomics, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (925) 619-40-42; e-mail: elena.kilimanova@gmail.com

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (925) 506-06-97; e-mail: aisanov@mail.ru

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (985) 190-17-00; e-mail: 1901700@gmail.com

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 900-03-32, e-mail: emelav@inbox.ru

Natal'ya I. Il'ina, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (985) 763-68-65; e-mail: instimmun@yandex.ru

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 673-69-82; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Nikolay V. Matveev, Doctor of Medicine, Health Technology Assessment Manager, Teva LLC; tel.: (916) 960-00-20; email matv@sandy.ru

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com

Sergey V. Fedosenko, Doctor of Medicine, Senior Medical Advisor, Teva LLC; tel.: (913) 810-23-11; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

Abstract

The aim of this study was pharmacoeconomic evaluation of treatment with reslizumab compared to omalizumab in severe eosinophilic asthma. **Methods.** The study was based on indirect comparison between omalizumab and reslizumab in patients with severe asthma using published data. Costs of treatment with omalizumab, reslizumab, combinations of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists (ICS/LABA), outpatient treatment, treatment of exacerbations and adverse events were also compared. Cost-effectiveness analysis and budget impact analysis were used. **Results.** According to results of cost-effectiveness analysis, therapy with reslizumab dominated over therapy with omalizumab in patients with severe asthma in term of exacerbation rate requiring treatment with systemic steroids. According to results of budget impact analysis, switching of 100 patients from omalizumab to reslizumab could save RUB 51.99 million per year that corresponds to 36.6% reduction in general direct costs for treatment of severe asthma. **Conclusion.** The results of this study demonstrated economic advantage of reslizumab over omalizumab in patients with severe eosinophilic asthma.

Key words: pharmacoconomics, reslizumab, severe asthma, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, monoclonal antibodies, interleukin-5, direct costs.

For citation: Kulikov A.Yu., Makarova E.I., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Matveev N.V., Nenasheva N.M., Fedosenko S.V. Pharmacoeconomic analysis of therapy with reslizumab in severe eosinophilic asthma. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 50–60 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-50-60

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире. Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в России в 2016 г. число больных, страдающих БА, составило 1 515 тыс.¹, при этом около 1/3 из них – пациенты с тяжелой формой течения БА [1]. Тяжелая БА представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Данной формой заболевания в мире обусловлено в среднем 250 тыс. летальных исходов в год [2]. Как правило, по сравнению с больными БА легкой и среднетяжелой степени, пациенты с тяжелой формой БА в 15 раз чаще обращаются за неотложной помощью и в 20 раз чаще попадают в стационар, что сопровождается существенными расходами из бюджета здравоохранения [1, 2].

Тяжелая БА – гетерогенное заболевание, при котором на основании особенностей иммунологической характеристики воспаления у разных больных выделяются несколько эндотипов [2, 3]. При этом некоторые формы БА (аллергическая, неаллергическая, аспириновая и др.) могут характеризоваться повышенным содержанием эозинофилов в ткани легких, мокроте и крови [3, 4]. Эозинофилы играют важную роль в патогенезе бронхиального воспаления у больных БА. Инфильтрация бронхиальной стенки активированными эозинофилами является существенным фактором, способствующим ремоделированию дыхательных путей вследствие повреждения бронхолегочного эпителия, утолщения стенки бронхов, развития фиброза и ангиогенеза. Увеличение количества эозинофилов в крови и мокроте коррелирует с увеличением тяжести БА и является независимым фактором риска развития обострений БА [3, 5]. В основе развития БА с эозинофилией лежат механизмы, обуславливающие развитие Th2-цитокинового типа воспаления под влиянием не только аллергенных (через активацию Th2-клеток), но и иных (неспецифических) триггеров (благодаря секреции цитокинов Th2-профиля врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC-2-клетки)) [4]. При этом провоспалительный интерлейкин (IL)-5 является ключевым медиатором в созревании, мобилизации и активации эозинофилов. При ингибировании IL-5 у пациентов с БА резко снижается количество эозинофилов в крови и мокроте [3–7].

Основная цель лечения БА любой степени тяжести – достижение и поддержание контроля над заболеванием. В Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (*Global Initiative for Asthma* (GINA), 2014–2017) для больных тяжелой БА предусматривается терапия 4-й и 5-й ступеней, т. е. назначение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в комбинации с длительно действующими β₂-адреномиметиками (длительно действующие β₂-агонисты (ДДБА)), к которым могут быть добавлены тиотропия бромид, антагонисты рецепторов лейко-

тринов, пролонгированные теофиллины, системные ГКС (сГКС) и препараты таргетной терапии (антитела к иммуноглобулину (Ig) E или IL-5) [7]. В связи с тем, что по меньшей мере у 40 % пациентов с тяжелой БА прием высоких доз иГКС / ДДБА не в состоянии обеспечить контроль над БА [8], в последнее время все большее значение приобретает таргетная терапия, нацеленная на отдельные звенья патогенеза БА [2, 9]. До недавнего времени в России был зарегистрирован лишь один иммунобиологический лекарственный препарат (ЛП) для лечения БА – омализумаб (Ксолар), содержащий рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против IgE². Поэтому появление нового таргетного препарата для терапии тяжелой БА является весьма актуальным. Реслизумаб – гуманизированное антитело против IL-5 – связывается с циркулирующим IL-5, препятствуя его взаимодействию со специфическим рецептором и реализации провоспалительных эффектов, ассоциированных с развитием неконтролируемой эозинофилии в дыхательных путях больного БА. Хотя омализумаб и реслизумаб ориентированы на разные биологические мишени, очевидно, что оценка их эффективности во многом связана с мониторингом одних и тех же биомаркеров (периостин, эозинофилы крови и выдыхаемый оксид азота), уровень которых отражает активность эозинофильного воспаления. При этом клиническая эффективность обоих указанных ЛП наиболее полно реализуется при БА с эозинофильным типом бронхиального воспаления [10, 11].

С учетом широкой распространенности БА, высокой социальной значимости тяжелой формы этого заболевания, а также ограниченными возможностями бюджета системы здравоохранения появление нового ЛП для лечения тяжелой БА явилось основанием для проведения фармакоэкономического исследования данного препарата.

Целью настоящего исследования являлась фармакоэкономическая оценка применения реслизумаба при лечении тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей в сравнении с омализумабом.

Материалы и методы

В качестве препарата сравнения использовался омализумаб, который до последнего времени был единственным препаратом моноклональных антител, зарегистрированным в РФ для терапии тяжелой аллергической БА. У значительной части больных, получающих терапию омализумабом, отмечается высокое содержание эозинофилов в периферической крови, что также является показанием к назначению реслизумаба [11].

Оценка эффективности реслизумаба проводилась на основании данных метаанализа, представленного в Кокрановском обзоре [12]. В данной рабо-

¹ <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2016-god>

² https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t/

те для оценки влияния реслизумаба на частоту обострений, при которых требуется назначение сГКС, использованы 2 исследования с одинаковым дизайном, описанные в работе [10]. В указанных исследованиях принимали участие взрослые пациенты (средний возраст – около 48 лет) преимущественно с тяжелой БА с эозинофилией; терапия реслизумабом проводилась в течение 52 нед. (последняя инъекция реслизумаба выполнялась на 48-й неделе). Эффект реслизумаба сравнивался с плацебо. При этом на протяжении всего исследования пациенты в обеих группах получали адекватную тяжести заболевания базисную терапию, включая иГКС.

Эффективность омализумаба оценивалась на основании исследования [13], которое было наиболее близко к исследованию [5] по своему дизайну и конечной точке – снижению числа обострений с необходимостью назначения (или увеличения дозы) сГКС. Данное исследование проводилось в течение 48 нед. при участии пациентов (средний возраст – 43–45 лет) с тяжелой атопической БА; эффект омализумаба сравнивался с плацебо. Помимо омализумаба или плацебо, пациенты обеих групп получали стандартную базисную терапию, включая адекватные тяжести БА дозы иГКС.

Несмотря на очевидные различия в показаниях к применению реслизумаба и омализумаба, в исследовании [11] убедительно продемонстрировано, что у значительного числа больных атопической БА с высоким уровнем IgE, которым показан омализумаб, отмечается также высокий уровень эозинофилов в периферической крови. Доля таких пациентов (которым могут быть показаны и омализумаб, и реслизумаб) составляет до 50 % общего числа больных, которым показан омализумаб. При этом по результатам данного исследования установлено, что в группе лиц с низким содержанием эозинофилов (т. е. при отсутствии показаний к назначению реслизумаба) эффективность омализумаба в отношении снижения частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС, не отличается от группы плацебо [11].

Сравнительная оценка затрат на терапию тяжелой БА препаратами сравнения (омализумаб и реслизумаб) производилась с учетом стоимости иГКС / ДДБА, амбулаторного лечения, затрат на компенсацию обострений и побочных эффектов.

Затраты на годовой курс терапии омализумабом рассчитывались на основании предельной зарегистрированной цены (без НДС), согласно данным реестра жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП)³. Для реслизумаба использована планируемая к регистрации стоимость препарата, представленная производителем.

Режим дозирования реслизумаба определялся на основании инструкции по медицинскому применению препарата Синкейро из расчета 3 мг на 1 кг массы тела пациента, 1 раз в 4 недели⁴.

Для омализумаба доза и частота применения определялись, исходя из массы тела пациента и уровня IgE в сыворотке крови (450 МЕ / мл) по расчетным таблицам, приведенным в инструкции по медицинскому применению⁵.

С учетом результатов исследования [14] (Испания), по результатам которого среднее значение IgE в группе больных тяжелой БА составило 473 МЕ / мл, для расчета дозировки омализумаба в качестве уровня IgE выбрано значение 450 МЕ / мл.

Масса тела пациента для двух сравниваемых альтернатив была принята равной 80 кг, что соответствует показателю, принятому для российского фармакоэкономического исследования ЛП омализумаб [15]. При этом в исследовании [13] среднее значение массы тела пациентов, получавших омализумаб, составило 86–88 кг. При этом согласно действующей инструкции по медицинскому применению препарата омализумаб, при уровне IgE 450 МЕ / мл необходимая доза омализумаба не изменяется для массы тела пациентов от 71 до 90 кг, в связи с чем изменение массы тела в указанных пределах не может повлиять на результат фармакоэкономического исследования.

С учетом различия в эффективности омализумаба и реслизумаба для клинко-экономического анализа выбран метод «затраты – эффективность». Кроме того, был выполнен анализ влияния на бюджет.

Результаты и обсуждение

Выбор целевой популяции

В качестве сравниваемых альтернатив выступали препараты реслизумаб и омализумаб. Несмотря на то, что механизм действия реслизумаба (антитела к IL-5) отличается от такового у омализумаба, необходимо учитывать, что у значительного числа больных тяжелой аллергической БА с высоким уровнем сывороточного IgE наблюдается повышенный уровень эозинофилов в мокроте и крови, что потенциально предполагает наличие показаний к назначению как анти-IgE-препарата омализумаб, так и анти-IL-5-препарата реслизумаб [16]. В исследовании [11] продемонстрировано, что у 53,5 % пациентов с БА, получавших омализумаб, уровень эозинофилов составил ≥ 260 клеток в 1 мкл. При этом среднее содержание эозинофилов в группе больных с высокой эозинофилией крови (≥ 260 клеток в 1 мкл) составило 535 клеток в 1 мкл. Таким образом, можно обоснованно предположить, что значительная доля больных БА, которым назначался омализумаб, имеют также показания к назначению реслизумаба, а именно – повышенное число эозинофилов в периферической крови.

В исследовании [11] также продемонстрировано, что эффективность омализумаба достоверно отличалась от плацебо лишь в подгруппе больных с высо-

³ <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>

⁴ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=de44f99a-7113-48d5-829d-1b44b751c975

⁵ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t/

ким уровнем эозинофилов крови, т. е. практически в той же группе пациентов с тяжелой БА, которым показан и реслизумаб. В подгруппе больных БА с низким уровнем эозинофилии (< 260 клеток в 1 мкл) при терапии омализумабом частота обострений БА достоверно не снижалась ($p = 0,54$).

В связи с этим фармакоэкономическое сравнение двух моноклональных антител для лечения тяжелых форм БА можно считать обоснованным.

На основании приведенных данных, а также инструкций по медицинскому применению⁶, целевая популяция для настоящего фармакоэкономического исследования определена следующим образом: пациенты старше 18 лет, страдающие тяжелой БА, не контролируемой высокими дозами иГКС, с числом эозинофилов в периферической крови ≥ 400 клеток в 1 мкл и уровнем IgE 450 МЕ / мл.

Сравнительный анализ эффективности

На следующем этапе проведения фармакоэкономического исследования произведен информационный поиск сравнительных исследований эффективности ЛП реслизумаб и омализумаб. Поисковый запрос проводился с использованием следующих ключевых слов: *clinical trial, anti-interleukin-5* или *anti-IL-5, reslizumab, monoclonal antibody, omalizumab, asthma*, тяжелая бронхиальная астма, моноклональные антитела, реслизумаб, Синкейро, омализумаб, Ксолар, эффективность, клиническое исследование и др. Информационный поиск проводился по базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский госу-

дарственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научной электронной библиотеки *Elibrary.ru*, а также в поисковых ресурсах *PubMed, Google* и т. д.

В процессе поиска найдено около 300 публикаций. Затем были исключены дублирующие публикации и исследования, не относящиеся к проблеме лечения тяжелой БА с применением препаратов группы моноклональных антител, а также публикации предварительных результатов. Для включения в анализ исследования должны были содержать данные о частоте обострений и побочных эффектов, а также качестве жизни (КЖ) в разделе «Результаты и обсуждение». Уровень доказательности определялся согласно шкалам оценки уровней доказательности результатов клинических исследований ЛП и оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований ЛП. В первую очередь выбирались исследования с уровнем доказательности А или В: доказательства, обобщенные в систематическом обзоре, метаанализе, и доказательства, полученные в проспективных рандомизированных клинических исследованиях соответственно. В случае отсутствия таковых рассматривались исследования с меньшим уровнем доказательности.

Результаты были сведены в специальную таблицу для анализа и подвергались экспертной оценке (табл. 1). В итоге для дальнейшего анализа было отобрано 16 публикаций. Все они представляли собой сравнение препаратов реслизумаб или омализумаб с плацебо. Все препараты, включая плацебо, применялись совместно со стандартной терапией – как правило, это были высокие дозы иГКС / ДДБА.

Таблица 1
Исследования, использованные для сравнения эффективности омализумаба и реслизумаба

Table 1
Studies included in the cost-effectiveness analysis of omalizumab and reslizumab

Источник	Число пациентов, n	Дизайн исследования	Продолжительность, нед.	Возраст пациентов, годы	Альтернатива сравнения	Критерий эффективности
[17]	419	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое с международным участием	28	12–75	Омализумаб + СТ Плацебо + СТ	КЖ по AQLQ Число обострений, RR обострений и исходы (госпитализации, внеплановые амбулаторные визиты, вызовы СМП)
[18]	546	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	28	12–75	Омализумаб + СТ Плацебо + СТ	Число обострений, при которых требуется назначение сГКС или увеличения дозы иГКС ОФВ ₁ утром, % ПСВ, л / мин Снижение дозы иГКС Использование средств неотложной помощи
[11]	848	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах	48	12–75	Омализумаб + иГКС + ДДБА или + иГКС + ДДБА + пГКС Плацебо + иГКС + ДДБА или + иГКС + ДДБА + пГКС	КЖ по AQLQ Частота обострений, при которых требуется назначение сГКС Использование средств неотложной помощи

Продолжение табл. 1 см. на стр. 55

⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t

Окончание табл. 1. Начало см. на с. 54

[13]	848	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах многоцентровое	48	12–75	Омализумаб + иГКС + ДДБА или + иГКС + ДДБА + пГКС	КЖ по AQLQ
					Плацебо + иГКС + ДДБА или + иГКС + ДДБА + пГКС	Частота обострений, при которых требуется назначение сГКС
[19]	525	То же	16–28	12–75	Омализумаб + СТ	Использование средств неотложной помощи
					Плацебо + СТ	Число обострений
						Снижение дозы иГКС
[20]	3 261	Систематический обзор и метаанализ	16–60	12–75	Омализумаб + СТ	КЖ по AQLQ
					Плацебо + СТ	Число лиц с > 1 обострением (ОШ)
						RR обострений, при которых требуется назначение сГКС
[21]	4 308	То же	24–52	12–79	Омализумаб + иГКС	RR обострений с различным исходом (госпитализации, внеплановые амбулаторные визиты, вызовы СМП)
					Плацебо + иГКС	
[22]	3 143	– " –			Омализумаб + иГКС	Число лиц с > 1 обострением (ОШ)
						КЖ (ОШ)
					Плацебо + иГКС	Использование средств неотложной помощи (ОШ)
[19]	2 749	– " –	52–60	Старше 12	Омализумаб + СТ	КЖ по AQLQ
					Плацебо + СТ	ОР развития обострений и побочных эффектов
[6]	315	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах многоцентровое	16	12–75	Реслизумаб + СТ	КЖ по AQLQ
						Оценка по ACQ
					Плацебо + СТ	ОФВ ₁ , л
						Количество эозинофилов в крови
						Использование средств неотложной помощи
[3]	496	То же	16	18–65	Реслизумаб + СТ	ОФВ ₁ , л
						ПСВ, л / мин
						Оценка по ACQ
					Плацебо + СТ	Количество эозинофилов в крови
[5]	106	Рандомизированное двойное слепое многоцентровое	12	18–75	Реслизумаб + СТ	КЖ по AQLQ
						Оценка по ACQ
						Число обострений
						ОФВ ₁ , л, %
					Плацебо + СТ	Количество эозинофилов в крови и сыворотке крови
[10]	954	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое	52	18–75	Реслизумаб + СТ	КЖ по AQLQ
						Оценка по ACQ
						Число обострений, их соотношение
						ОФВ ₁ , л, %
					Плацебо + СТ	Количество эозинофилов в крови и сыворотке крови
[8]	7 100	Систематический обзор и метаанализ	12–56	12–84	Реслизумаб + СТ	ОФВ ₁ , л, %
						ПСВ, л
						КЖ по AQLQ
					Бенрализумаб + СТ	Снижение эозинофилов в крови и мокроте
					Меполизумаб + СТ	Использование средств неотложной помощи
					Плацебо + СТ	ОР развития обострений и побочных эффектов
[12]	953–1659	Систематический обзор	52	18–75	Реслизумаб + СТ	КЖ по AQLQ
						Оценка по ACQ
					Плацебо + СТ	ОФВ ₁ , л, % (ОР)
						RR обострений (госпитализации или вызовы СМП, назначение сГКС)

Примечание: СТ – стандартная терапия (высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) / длительно действующих β₂-агонистов (ДДБА)); КЖ – качество жизни; AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник для оценки качества жизни при бронхиальной астме; СМП – скорая медицинская помощь; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – вопросник по контролю над симптомами бронхиальной астмы; ПСВ – пиковая скорость выдоха; пГКС – пероральные глюкокортикостероиды; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ОШ – отношение шансов; RR (*rate ratio*) – соотношение частот; ОР – относительный риск. Notes. RR, rate ratio.

По результатам экспертизы на данном этапе показано, что прямых и непрямых сравнительных исследований для двух выбранных схем лечения (омализумабом и реслизумабом) не найдено, однако обнаружены данные 6 метаанализов, содержащих сравнение омализумаба или реслизумаба с плацебо [8, 12, 19–22].

При этом в указанных исследованиях показатели, характеризующие частоту обострений, были представлены в различном виде (относительный риск, отношение шансов или соотношение частот), что потребовало исключения части исследований из дальнейшего анализа. В связи с этим на заключительном этапе для проведения непрямого сравнения выбраны исследования [10, 13], схожие по дизайну и профилю пациентов (см. табл. 1), а также имеющие общие конечные точки эффективности – снижение частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС, которые были выражены соотношением частот (*rate ratio* – RR).

Исследование [10] состояло из двух частей и двух популяций пациентов, данные обо всех показателях эффективности были объединены, что позволило его использовать в настоящем анализе в обобщенном виде. Результаты этого же исследования использовались в систематическом обзоре [12], однако в этой публикации данные о частоте отдельных побочных эффектов не были объединены, поэтому в дальнейшем для оценки частоты проявления побочных эффектов использовались данные инструкции по медицинскому применению реслизумаба.

В связи с тем, что контроль над БА напрямую зависит от числа обострений [7], критерий снижения количества обострений определен как наиболее значимый. На основании имеющихся данных имеется возможность для сравнения только наиболее тяжелых обострений БА, при которых требуется назначение сГКС.

Так, при приеме реслизумаба частота обострений снижалась на 57 % (RR – 0,43), а при терапии омализумабом – на 25 % (RR – 0,75); табл. 2.

Для того чтобы в фармакоэкономических расчетах можно было учесть стоимость госпитализации пациентов, принято решение использовать дополнительно исследование [16] для установления у омализумаба показателя снижения обострений, при которых требуются вызов скорой медицинской помощи и госпитализация. Для реслизумаба с целью оценки данного показателя использованы данные метаанализа [23].

Согласно исследованиям [16, 20], показатель частоты госпитализации оказался одинаковым для двух препаратов (RR – 0,66 по сравнению с плацебо в обоих исследованиях). Данный показатель использовался только для расчета стоимости компенсации обострений у больных тяжелой БА, получавших лечение реслизумабом и омализумабом, и не применялся в дальнейшем анализе «затраты – эффективность».

Таким образом, результаты информационного поиска и дальнейшего анализа эффективности свидетельствуют о том, что эффективность терапии реслизумабом достоверно превосходит таковую при лечении омализумабом по результатам сравнения показателей снижения частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС (57 % vs 25 %), что является основанием для проведения фармакоэкономического исследования с применением анализа «затраты – эффективность».

Сравнительный анализ затрат

По результатам расчета стоимости курса таргетной терапии тяжелой БА с применением ЛП омализумаб и реслизумаб (табл. 3) продемонстрировано, что

Таблица 2

Table 2

Контролируемое не прямое сравнение реслизумаба и омализумаба в отношении числа обострений на 1 пациента
A controlled indirect comparison of asthma exacerbation rates in patients treated with reslizumab vs omalizumab

Исследование	Исследуемый препарат	RR, частота обострений в сравнении с плацебо	95%-ный ДИ	Сравнительный эффект (реслизумаб vs омализумаб)
[20]	Реслизумаб	0,43	0,33–0,55	0,57 (95%-ный ДИ – 0,53–0,61)
[23]	Омализумаб	0,75	0,61–0,92	То же

Примечание: ДИ – доверительный интервал; RR (*rate ratio*) – соотношение частот; 95%-ный доверительный интервал для величины сравнительного эффекта не включает 1, т. е. различие между эффектами двух препаратов достоверно ($p < 0,05$).

Notes. RR, *rate ratio*.

Таблица 3

Table 3

Результаты анализа стоимости годового курса таргетной терапии тяжелой бронхиальной астмы
Analysis of the annual cost of target therapy for severe asthma

Препарат	Форма выпуска	Количество вещества в 1 флаконе, мг	Режим дозирования для целевой популяции			Стоимость, руб.		
			разовая доза, мг	кратность введения разовой дозы	необходимое число упаковок в год	1 упаковка	разовая доза (3 упаковки)	годовой курс
Реслизумаб	Раствор для инфузий, флакон 10 мл (10 мг / мл)	100	240 (3 флакона)	1 раз в 4 недели	39	20 527	61 581	800 553
Омализумаб	Раствор для подкожного введения во флаконе 1 мл (150 мг / мл)	150	375 (3 флакона)	1 раз в 2 недели	78	16 807	50 421	1 310 946

стоимость годового курса терапии тяжелой БА реслизумабом значительно ниже, чем при использовании омализумаба, несмотря на более высокую стоимость разовой дозы реслизумаба.

Согласно международным [7] и российским [24] клиническим рекомендациям по лечению БА, таргетная терапия назначается в дополнение к высоким дозам иГКС / ДДБА, поэтому затраты на данную терапию также были включены в исследование. Тем не менее в связи с отсутствием информации о влиянии изучаемых ЛП на режим дозирования иГКС / ДДБА сделано допущение, что затраты на данные препараты были одинаковыми для обеих схем лечения.

Расчет выполнялся на основании допущения о том, что пациент использует фиксированные и свободные комбинации ЛП с применением предельных зарегистрированных цен, согласно реестру ЖНВЛП. Кроме того, сделано допущение о том, что затраты на оказание амбулаторной помощи больным тяжелой БА в группах омализумаба и реслизумаба также были равны.

Таким образом, анализ выполнялся с учетом следующих затрат (табл. 4):

- на фармакотерапию омализумабом или реслизумабом;
- на введение ЛП;
- на купирование обострений, при которых требуется госпитализация;
- на купирование обострений, при которых требуется назначение сГКС;
- на базовую терапию БА иГКС / ДДБА;
- на амбулаторную помощь больным БА;
- на компенсацию побочных эффектов омализумаба или реслизумаба.

Согласно инструкции по медицинскому применению, реслизумаб применяется инфузионно, при его введении требуется присутствие медицинского персонала. В разделе «Особые указания» инструкции по применению омализумаба отмечено, что перед введением ЛП необходимо подготовить соответствующее реанимационное оборудование. Дан-

ные особенности введения сравниваемых ЛП требуют дополнительной оценки затрат на их введение. Для этого сделано допущение о том, что оба ЛП вводятся в условиях дневного стационара. Стоимость 1 койко-дня рассчитана по тарифам московского отделения Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС), кратность введения указана в табл. 3.

Затраты на амбулаторную помощь также рассчитаны с помощью тарифов московского отделения ФФОМС на основании стандарта оказания медицинской помощи больным БА в стадии ремиссии (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.09.07 № 600 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным бронхиальной астмой»). Затраты включают только стоимость медицинских услуг.

Обострением считался 1 случай вызова скорой медицинской помощи с последующей госпитализацией или назначение курса сГКС (преднизолона) длительностью 5 дней. При этом в последнем случае сделано допущение о том, что курс назначался только после посещения врача. Затраты на компенсацию обострений, при которых требуется госпитализация, получены с помощью данных об эффективности сравниваемых ЛП, каждый из которых, согласно описанным ранее допущениям, снижает частоту данного типа обострений по сравнению с плацебо на 34 %.

Затем на основании данных о средней частоте госпитализаций больных БА в Российской Федерации (2,5 случая в год) [24], а также тарифов московского отделения ФФОМС⁷ были рассчитаны соответствующие суммы затрат на госпитализацию. Затраты на купирование обострений, при которых требуется назначение сГКС, были рассчитаны аналогичным образом.

Стоимость 1 курса преднизолона рассчитывалась по средней стоимости курсовой терапии с применением предельных зарегистрированных цен согласно реестру ЖНВЛП его различных торговых наименований. Стоимость 1 посещения врача по поводу

Таблица 4
Результаты анализа затрат при сравнении терапии препаратами реслизумаб и омализумаб
Table 4
Comparative analysis of costs for therapy with reslizumab vs omalizumab

Категория затрат	Затраты на терапию, руб.		Различие в величине затрат, % реслизумаб vs омализумаб
	реслизумаб	омализумаб	
Затраты на:			
фармакотерапию	800 553	1 310 946	-38,9
введение ЛП	8 047	16 094	-50,0
купирование обострений, при которых требуется госпитализация	62 209	62 209	-
купирование обострений, при которых требуется назначение сГКС	1 701	2 966	-42,7
терапию иГКС / ДДБА	27 562	27 562	-
амбулаторную помощь	1 534	1 534	-
компенсацию побочных эффектов	786	981	-19,9
Суммарно	902 392	1 422 292	-36,6

Примечание: ЛП – лекарственный препарат; сГКС – системные, иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты.

⁷ www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi

Таблица 5
 Результаты анализа «затраты – эффективность»
 Table 5
 Cost-effectiveness analysis

МНН	Сумма затрат на терапию 1 пациента в течение 52 нед., руб.	Снижение частоты обострений БА, требующих назначения сГКС, %	CER (стоимость 1 предотвращенного обострения, требующего назначения сГКС), руб.
Реслизумаб	902 392	57	1 583 144
Омализумаб	1 422 292	25	5 689 168

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; БА – бронхиальная астма; сГКС – системные глюкокортикостероиды; CER – коэффициент «затраты – эффективность».

Notes. CER, cost-effectiveness ratio.

обострения БА определена с помощью тарифов московского отделения ФФОМС на основании стандарта оказания медицинской помощи больным БА.

Стоимость терапии побочных эффектов рассчитана на основании указанных тарифов по законченному случаю лечения или с помощью соответствующих стандартов оказания медицинской помощи. При отсутствии стандартов использовались руководства, клинические рекомендации, справочники или экспертное мнение. Частота побочных эффектов соответствовала таковой, указанной в инструкциях по медицинскому применению ЛП^{4, 5}. При анализе затрат продемонстрировано, что суммарные затраты на терапию тяжелой БА с помощью препарата реслизумаб оказались значительно ниже по сравнению с таковыми при применении омализумаба, прежде всего – за счет меньшей стоимости фармакотерапии и в меньшей степени – за счет затрат на компенсацию побочных эффектов.

Клинико-экономический анализ

Анализ «затраты – эффективность»

На следующем этапе настоящего фармакоэкономического исследования выполнен анализ «затраты – эффективность» с использованием в качестве критерия эффективности показателей уровня снижения частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС. Результаты представлены в табл. 5.

Согласно полученным в рамках анализа «затраты – эффективность» результатам показано, что использование реслизумаба при лечении тяжелой эозинофильной БА характеризуется значительно меньшими затратами за рассмотренную единицу эф-

фективности (предотвращение 1 обострения, требующего назначения сГКС, у 1 пациента в год) по сравнению с применением омализумаба.

Анализ влияния на бюджет

Следующим этапом исследования явился анализ влияния на бюджет для оценки экономического эффекта на выбор терапии препаратами моноклональных антител при изменении долевого соотношения изучаемых альтернатив между текущей и моделируемой ситуациями. Временной горизонт составил 1 год.

В связи с отсутствием сведений о числе пациентов с тяжелой эозинофильной БА в РФ, проанализирована гипотетическая ситуация, в которой на текущий момент лечение препаратом омализумаб получают 100 человек с показаниями для терапии как омализумабом, так и реслизумабом (содержание эозинофилов в периферической крови составило ≥ 400 клеток в 1 мкл; уровень IgE – 450 МЕ / мл).

С учетом данных, представленных в табл. 4, о разнице в стоимости (519,9 тыс. руб.) терапии 1 больного тяжелой БА реслизумабом по сравнению с омализумабом, экономия при использовании реслизумаба у 100 пациентов за 1 год составит 51,99 млн руб. (экономия бюджетных средств – 36,6 %).

Анализ чувствительности

Для того чтобы определить, будет ли использование реслизумаба столь же выгодным при другом профиле затрат, проведен анализ чувствительности (см. рисунок). В качестве переменных величин рассматривались значения стоимости оказания амбулаторной, стационарной и скорой медицинской помощи в 6 ре-



Рисунок. Результаты анализа чувствительности, руб.
 Примечание: CER – коэффициент «затраты – эффективность»; сГКС – системные глюкокортикостероиды.
 Figure. Results of sensitivity analysis, RUB
 Notes. CER, cost-effectiveness ratio.

гионах России. При анализе чувствительности определяется влияние изменения стоимости купирования обострений на значение показателя «затраты — эффективность», выраженного снижением частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС.

Таким образом, при варьировании факторов стоимости медицинских услуг результат анализа чувствительности также претерпевал изменения. Тем не менее продемонстрировано, что терапия тяжелой БА с использованием ЛП реслизумаб сохраняла свое преимущество по сравнению с использованием ЛП омализумаб независимо от уровня затрат на компенсацию обострений в различных регионах России.

Заключение

В ходе проведенного фармакоэкономического исследования для группы больных тяжелой аллергической БА с уровнем эозинофилов крови ≥ 400 клеток в 1 мкл, которым при определенных условиях может быть показана терапия как омализумабом, так и реслизумабом, сделаны следующие выводы:

- при использовании реслизумаба продемонстрированы преимущества по сравнению с терапией омализумабом по показателю «затраты — эффективность» с учетом снижения частоты обострений, при которых требуется назначение сГКС;
- согласно результатам анализа влияния на бюджет, использование реслизумаба у 100 пациентов приводит к снижению общих прямых затрат на лечение тяжелой аллергической БА с эозинофильным типом воспаления на 51,99 млн руб. в год (на 36,6 %) по сравнению с терапией таких больных омализумабом.

Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций (Good Publication Practice).

Acknowledgements

The publication is supported by TEVA LLC Company, Russia, in accordance with the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

Конфликт интересов

Н.В.Матвеев и С.В.Федосенко являются сотрудниками компании «Тева». Другими авторами конфликт интересов не заявлен.

Disclaimer

Nikolay V. Matveev and Sergey V. Fedosenko work for TEVA LLC Company. Other authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Емельянов А.В. Тяжелая бронхиальная астма. *Астма и аллергия*. 2013; (3): 16–18.
2. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Якупова З.Н., Сулбаева К.Р. Тяжелая бронхиальная астма: роль и место глюкокортикостероидов. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (прил. 2): 188–193.
3. Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016; 150 (4): 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
4. Черняк Б.А., Воржева И.И. Эозинофильная астма: клиника и лечение. *Доктор.Ру*. 2014; 5 (93): 23–29.
5. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
6. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: www.ginasthma.org [Accessed: 17.10.2017].
8. Wang F.P., Liu T., Lan Z. et al. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (11): e0166833. DOI: 10.1371/journal.pone.0166833.
9. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Марченко В.Н. Бронхиальная астма тяжелого течения. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; 4: 3–6.
10. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med*. 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
11. Hanania N.A., Wenzel S., Rosen K. et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187 (8): 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
12. Farne H.A., Wilson A., Powell C. et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; (9): CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.
13. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-20110530-00002.
14. Dávila I., Valero A., Entrenas L.M. et al. Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2015; 25 (2): 120–127.
15. Колбин А.С., Клишко Н.Н., Андреев Б.В. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме. *Качественная клиническая практика*. 2008; (2): 53–61.
16. Kupryś-Lipińska I., Molińska K., Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory tract in patients with allergic asthma. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2016; 84 (4): 232–243. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0029.
17. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002, step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
18. Solèr M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J*. 2001; 18 (2): 254–261.
19. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
20. Lai T., Wang S., Xu Z. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep*. 2015; 5: 8191. DOI: 10.1038/srep08191.

21. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2016. Доступно по: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [дата обращения: 17.10.17].
22. Normansell R., Walker S., Milan S. et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (1): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
23. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005; 60 (3): 302–308. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x
24. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
11. Hanania N.A., Wenzel S., Rosen K. et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
12. Farne H.A., Wilson A., Powell C. et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (9): CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.
13. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
14. Dávila I., Valero A., Entrenas L.M. et al. Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (2): 120–127.
15. Kolbin A.S., Klimko N.N., Andreev B.V. Clinical and economic justification of treatment with Xolair (omalizumab) in bronchial asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2008; (2): 53–61 (in Russian).
16. Kupryś-Lipińska I., Molińska K., Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory tract in patients with allergic asthma. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2016; 84 (4): 232–243. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0029.
17. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002, step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
18. Soler M., Matz J., Townley R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (2): 254–261.
19. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
20. Lai T., Wang S., Xu Z. et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8191. DOI: 10.1038/srep08191.
21. Russian Respiratory Society. Clinical Guidelines. Bronchial Asthma. 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
22. Normansell R., Walker S., Milan S. et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (1): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
23. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005; 60 (3): 302–308. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x
24. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.

Поступила 12.02.18

References

1. Emel'yanov A.V. Severe asthma. *Astma i allergiya.* 2013; (3): 16–18 (in Russian).
2. Khamitov R.F., Pal'mova L.Yu., Yakupova Z.N., and Sulbaeva K.R. Severe asthma: a role of corticosteroids. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2014; 7 (pril. 2): 188–193 (in Russian).
3. Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest.* 2016; 150 (4): 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
4. Chernyak B.A., Vorzheva I.I. Eosinophilic asthma. clinical course and treatment. *Doktor.Ru.* 2014; 5 (93): 23–29 (in Russian).
5. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
6. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest.* 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: www.ginasthma.org [Accessed: 17.10.2017].
8. Wang F.P., Liu T., Lan Z. et al. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0166833. DOI: 10.1371/journal.pone.0166833.
9. Shaporova N.L., Trofimov V.I., Marchenko V.N. Severe asthma. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2013; 4: 3–6 (in Russian).
10. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.

Received February 12, 2018

Фармакоэкономическая оценка двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.К.Зырянов¹, И.Н.Дьяков^{2,3}

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт): 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5А;

3 – Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»: 111024, Москва, ул. Авиамоторная, 50, стр. 2

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринвич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт); тел.: (926) 228-51-82; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Дьяков Илья Николаевич – к. б. н., заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; генеральный директор Автономной некоммерческой организации «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; тел.: (495) 674-08-42; e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

Резюме

Целью данного исследования явилась клиничко-экономическая оценка целесообразности включения комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол в государственную программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС).

Материалы и методы. Исследование проводилось ретроспективно на основании данных литературы. Изменение нагрузки на бюджет программы ОНЛС оценивалось при помощи анализа влияния на бюджет, клиничко-экономическая эффективность – по показателям минимизации затрат и упущенных возможностей. **Результаты.** Показано, что при замещении базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) свободной комбинацией монопрепаратов длительно действующих бронходилататоров (ДЛБД) на фиксированную комбинацию гликопиррония бромид + индакатерол нагрузка на бюджет программы ОНЛС снижается на 20,44 %, что для целевой популяции пациентов с ХОБЛ за 3 года достигает 2 416 млрд руб. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о большей фармакоэкономической эффективности комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол в сравнении со стандартно применяющейся свободной комбинацией ДЛБД. Включение комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол в программу ОНЛС является целесообразным и экономически обоснованным.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры длительного действия, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие М-холинолитические препараты, индакатерол, тиотропия бромид, гликопиррония бромид + индакатерол, клиничко-экономическая оценка, анализ влияния на бюджет.

Для цитирования: Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая оценка двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 61–68. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-61-68

Pharmacoeconomic assessment of dual bronchodilation therapy in patients with COPD

Sergey K. Zyryanov¹, Il'ya N. D'yakov^{2,3}

1 – The Peoples' Friendship University of Russia (Medical University): ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

2 – I.I.Mechnikov Federal Research Vaccine and Serum Institute, Russian Academy of Science: Malyy Kazennyy per. 5A, Moscow, 105064, Russia;

3 – Independent Non-commercial Organization "Research and Practical Center for Investigation of Issues of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics": ul. Aviamotornaya 50, build. 2, Moscow, 111024, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia (Medical University); tel.: (926) 228-51-82; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Il'ya N. D'yakov, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Biosynthesis of Immunoglobulines, I.I.Mechnikov Federal Research Vaccine and Serum Institute, Russian Academy of Science; tel.: (495) 674-08-42; e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

Abstract

This study was **aimed** at clinical and economic assessment of feasibility of inclusion glycopyrronium bromide/indacaterol fixed combination in the State Program for providing necessary drugs to patients. **Methods.** This retrospective study was based on previously published clinical data. Change of economic burden was assessed using budget impact analysis. Cost-effectiveness was assessed using cost minimization analysis and lost opportunities analysis. **Results.** Switching COPD patients from free combination of long-acting bronchodilators (LABD) to glycopyrronium bromide/indacaterol fixed combination has led to 20.44% decrease in the economic burden. The 3-year cost saving of COPD therapy has reached RUB 2,416 bln.

Conclusion. The results demonstrate pharmacoeconomic efficiency of glycopyrronium bromide/indacaterol fixed combination compared to the standard therapy of COPD. Inclusion of glycopyrronium bromide/indacaterol combination into the State Program for providing necessary drugs to COPD patients could be rational and economically feasible.

Key words: COPD, long-acting bronchodilators, indacaterol, tiotropium bromide, glycopyrronium bromide/indacaterol, economic burden, budget impact analysis.

For citation: Zyryanov S.K., D'yakov I.N. Pharmacoeconomic assessment of dual bronchodilation therapy in patients with COPD. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 61–68 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-61-68

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой. По данным российских экспертов и на основании результатов последних эпидемиологических исследований, доля больных ХОБЛ составляет 15,3 % среди взрослого населения Российской Федерации, тогда как согласно официальной статистике¹, в Российской Федерации насчитывается 2 млн больных ХОБЛ. Такое несоответствие может быть связано с определенными проблемами в своевременной диагностике заболевания. Однако эта проблема не является исключительно российской: по данным Европейского респираторного общества, только 25 % случаев заболевания диагностируются своевременно. При поздней диагностике ХОБЛ особую важность приобретает подбор оптимальной терапии с момента установления диагноза, при этом в случае надлежащего контроля над симптомами могут существенно улучшиться прогноз заболевания и снизиться риск обострений. В настоящее время терапия ХОБЛ четко регламентирована международными и отечественными рекомендациями. Основу базисной терапии ХОБЛ составляет применение длительно действующих бронходилататоров (ДДБД) двух основных групп – длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и длительно действующие М-холинолитические препараты² (ДДМХП).

При лечении ХОБЛ умеренной, тяжелой и очень тяжелой стадии в современных руководствах по лечению ХОБЛ в качестве препаратов 1-й линии рекомендуется терапия ДДБД [1]. В течение длительного времени традиционными представителями этих классов являлись тиотропия бромид (препарат класса ДДМХП для однократного приема в сутки) и формотерол – ДДБА для двукратного приема.

С 2010 г. в России зарегистрирован первый β_2 -агонист 24-часового действия индакатерол. В отличие от формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки, при использовании индакатерола в дозе 300 мкг в сутки более выражено улучшаются функциональные легочные показатели (на 100 мл через 12 нед. терапии), снижаются выраженность симптомов (одышки) и частота использования короткодействующих бронходилататоров (в качестве т. н. терапии скорой помощи). Препарат начинает действовать быстро (через 5 мин) и позволяет повысить комплаентность лечению пациентов с ХОБЛ в связи с возможностью однократного приема в сутки [2].

Бронходилататоры для базисной терапии ХОБЛ применяются как в монорежиме, так и в комбина-

циях. При использовании комбинированных бронходилататоров в случае необходимости приема нескольких препаратов существенно повышается эффективность терапии, а также приверженность пациентов лечению. Двойные комбинации ДДБД в настоящее время являются препаратами первой линии для пациентов с ХОБЛ с выраженными симптомами, поскольку обладают преимуществами по влиянию на легочную функцию, одышку и качество жизни по сравнению с традиционной базисной терапией². Лучшее влияние в отношении снижения риска обострений по сравнению с традиционной терапией – как ДДМХП, так и ДДБА в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) продемонстрировано единственным представителем данного класса – комбинацией гликопиррония бромид + индакатерол [3, 4]. В ряде международных клинических исследований показана его высокая эффективность; препарат включен в российские и международные рекомендации по лечению ХОБЛ [3–6]. При его применении в сравнении с монотерапией ДДМХП и комбинацией ДДБА + иГКС улучшаются показатели легочной функции и качество жизни, уменьшается одышка и кратность использования короткодействующих бронходилататоров, снижается частота обострений ХОБЛ [3, 4].

Следует отметить, что в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 23.10.17 № 2323-р ХОБЛ – заболевание, для которого подразумевается возмещение затрат на терапию за счет государственных программ, в частности программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС). Обеспечение лекарственными средствами (ЛС) в рамках данной программы возможно для отдельных категорий граждан, в т. ч. инвалидов, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Одним из ключевых вопросов, возникающих при оценке целесообразности включения нового препарата в льготные перечни, подразумевающие лекарственное возмещение за счет государственных средств, является влияние на бюджет программы, за счет которой ожидается компенсация лекарственных затрат. В связи с этим становится актуальным проведение анализа влияния на бюджет при сравнении препарата, рассматриваемого для включения в программу, с ЛС, уже применяемыми в рамках этой программы, в данном случае ОНЛС.

В настоящее время в рамках программы ОНЛС пациенты с ХОБЛ имеют возможность получать терапию свободной комбинацией ДДБД разных

¹ www.gks.ru

² www.spulmo.ru

классов, что, как указывалось ранее, является оптимальным выбором для лиц с выраженными симптомами, составляющих большинство среди обращающихся за медицинской помощью, а также в случае сохраняющихся обострений на фоне монотерапии ДДБД². Среди ДДМХП наиболее часто используется тиотропия бромид. Его получают > 73 % пациентов с ХОБЛ [7]. До 2018 г. тиотропия бромид являлся единственным представителем ДДМХП, доступным для льготного обеспечения.

Из класса ДДБА единственным β_2 -агонистом 24-часового действия, доступным для использования пациентами ХОБЛ в рамках программы ОНЛС, является индакатерол. Частота его использования пока невелика, т. к. препарат был включен в программу в 2016 г., однако он имеет преимущество как по удобству использования и приверженности терапии, так и по эффективности по сравнению с другими ДДБА [8]. Таким образом, наиболее оправданной комбинацией ДДМХП и ДДБА в рамках программы ОНЛС в настоящее время являются тиотропия бромид и индакатерол.

Включение в перечень ОНЛС фиксированной комбинации гликопиррония бромид + индакатерол – это путь к повышению доступности новой, эффективной терапии. При использовании данного инновационного препарата снижается частота обострений ХОБЛ, улучшается прогноз заболевания, что в конечном итоге может привести к снижению смертности и увеличению продолжительности жизни. Комбинация гликопиррония бромид + индакатерол доступна в порошковом капсульном ингаляторе Бризхалер[®]. С учетом широкой востребованности порошковых форм ингаляторов у пациентов с ХОБЛ очень важно не производить замену препарата на другую систему доставки – это может отразиться на приверженности пациентов лечению и снизить эффективность терапии. В ряде исследований доказана высокая приверженность пациентов с ХОБЛ терапии с использованием ингалятора Бризхалер[®], а также низкая частота критических ошибок по сравнению с другими, в т. ч. аэрозольными устройствами ингаляционной доставки [9, 10].

Включение ЛС в ограничительные перечни регулируется Постановлением Правительства РФ от 28.08.14 № 871, согласно которому для обоснования включения нового ЛС в Перечень ОНЛС необходимо представление результатов фармакоэкономического анализа, демонстрирующих преимущества по сравнению с препаратами, уже используемыми для лечения аналогичной популяции больных в рамках программы ОНЛС.

Целью исследования явилась клинико-экономическая оценка целесообразности включения комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол в государственную программу ОНЛС.

Материалы и методы

В представленном анализе проводилась сравнительная фармакоэкономическая оценка комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол (Ультибро[®] Бризхалер[®]) с применением свободной комбинации ДДБД. Клинико-экономический анализ проведен с учетом действующих рекомендаций Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, опубликованных в декабре 2016 г.³ В работе использованы такие методы, как оценка затрат, анализ влияния на бюджет и анализ «затраты – эффективность».

В качестве препаратов сравнения выбрана свободная комбинация монопрепаратов тиотропия бромида и индакатерола как единственных представителей бронходилататоров 24-часового действия разных классов, включенных в перечень ОНЛС до 2018 г. На российском рынке представлен 1 препарат, содержащий молекулу индакатерола (Онбрез[®] Бризхалер[®]), и 3 препарата, содержащие молекулу тиотропия бромида – Спирива[®] ХандиХалер[®], Спирива[®] Респимат[®] и Тиотропиум-натив[®]⁴. Стоимость перечисленных препаратов сравнения взята с официального сайта государственного реестра предельных отпускных цен⁵ и приведена в табл. 1.

Таблица 1
Стоимость анализируемых препаратов
Table 1
Cost of the drugs included in the analysis

МНН	Торговое наименование	Упаковка		Стоимость 1 упаковки, руб.	
		мкг	№	без НДС	с НДС
Гликопиррония бромид + индакатерол	Ультибро [®] Бризхалер [®]	50 + 110	30	2 670,59	2 937,65
	Спирива [®] ХандиХалер [®]	18	30	2 181,14	2 399,25
Тиотропия бромид	Спирива [®] Респимат [®]	2,5	60	2 181,14	2 399,25
	Тиотропиум-натив [®]	18	30	1 708,20	1 879,02
Индакатерол	Онбрез [®] Бризхалер [®]	300	30	1 213,45	1 334,80
		150	30	1 322,70	1 454,97

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование лекарственного средства; НДС – налог на добавленную стоимость.

³ www.rosmedex.ru

⁴ www.zakupki.gov.ru

⁵ www.grls.rosminzdrav.ru

Режим применения продуктов соответствовал информации компаний-производителей, содержащейся в инструкциях по применению всех рассматриваемых продуктов (табл. 2).

В табл. 3 приведены данные долевого распределения ЛС тиотропия бромид и индакатерола в общем объеме упаковок и потраченных средств на приобретение соответствующих ЛС международного непатентованного наименования в соответствии с результатами анализа государственных закупок в рамках программы ОНЛС за январь-сентябрь 2017 г.⁴

Поскольку целью представленной работы являлась оценка влияния на бюджет программы ОНЛС при включении в нее комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол, в соответствии с действующими рекомендациями Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации по оценке влияния на бюджет учитывались только прямые медицинские затраты на сравниваемые варианты терапии с учетом лекарственной формы препаратов и режима их использования.

Горизонт исследования составил 3 года, что соответствует продолжительности одного периода пла-

нирования бюджета программы ОНЛС и не противоречит требованиям методических рекомендаций по проведению анализа влияния на бюджет программы государственных гарантий³.

Поскольку экономическая ценность технологии в каждый последующий год снижается в сравнении с текущим годом, при проведении фармакоэкономических исследований используется дисконтирование затрат. В представленной работе коэффициент дисконтирования составил 3 %.

Численность целевой популяции определялась экстраполяцией данных опубликованного отечественного эпидемиологического исследования [7] на данные общего числа пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации, получающих терапию. В соответствии с данными закупок ЛС в канале ОНЛС, в настоящее время около 200 тыс. пациентов с ХОБЛ имеют возможность получать лечение в рамках программы ОНЛС.

С учетом этих данных проведен анализ влияния на бюджет ОНЛС использования комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол для лечения пациентов с ХОБЛ.

В качестве базового сценария рассмотрена замена фиксированной комбинацией гликопиррония бромид + индакатерол свободной комбинации ДДБД индакатерола и тиотропия бромида.

Сходство клинических характеристик сравниваемых препаратов позволяют в качестве анализа «затраты – эффективность» использовать метод минимизации затрат. В результате данного фармакоэкономического анализа определен показатель минимизации затрат (*Cost Minimization Ratio – CMR*), показывающий, насколько применение менее затратной медицинской технологии позволяет снизить затраты на лечение 1 пациента. Также оценивался показатель упущенных возможностей *Q*, характеризующий объем терапии, который может быть обеспечен при использовании менее затратной медицинской технологии.

Упомянутые показатели рассчитывались при помощи следующих формул:

$$CMR = DC1 - DC2,$$

$$Q = CMR / DC1,$$

где *CMR* – показатель минимизации затрат; *Q* – показатель упущенных возможностей; *DC1* – менее затратная медицинская технология; *DC2* – более затратная медицинская технология.

Анализ чувствительности полученных результатов к колебанию исходных параметров проводился в отношении изменения стоимости комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол.

Результаты и обсуждение

Целевая популяция пациентов рассчитывалась как указано в предыдущем разделе. Согласно имеющимся данным, в настоящее время в России в рамках

Таблица 2

Режим применения анализируемых препаратов

Table 2

Therapeutic regimen for the drugs included in the analysis

Торговое наименование	Режим применения
Ультибро® Бризхалер®	1 капсула (50 + 110 мкг) в сутки, длительно
Спирива® ХандиХалер®	1 капсула (18 мкг) в сутки, длительно
Спирива® Респимат®	2 ингаляционные дозы (5 мкг) в сутки, длительно
Тиотропиум-натив®	1 капсула (18 мкг) в сутки, длительно
Онбрез® Бризхалер®	150 или 300 мкг в сутки, длительно

Таблица 3

Долевое распределение лекарственных средств тиотропия бромида и индакатерола по результатам анализа закупок (2017)

Table 3

Shared distribution of tiotropium bromide and indacaterol according to the results of the procurement analysis, 2017

МНН	Торговое наименование	Проданные упаковки, %	Общая структура продаж, %
Тиотропия бромид	Спирива® ХандиХалер®	14	9
	Спирива® Респимат®	56	72
	Тиотропиум-натив®	21	19
	Суммарно для тиотропия бромида		100
Индакатерол	Онбрез® Бризхалер® (150 мкг)	57	54
	Онбрез® Бризхалер® (300 мкг)	43	46
	Суммарно для индакатерола		100

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование лекарственного средства.

ОНЛС получают терапию порядка 200 тыс. пациентов с ХОБЛ. В проведенном отечественном эпидемиологическом исследовании [7] установлено, что комбинация препаратов индакатерол и тиотропия бромид использовалась у 1,59 % пациентов с ХОБЛ, получающих терапию. Экстраполируя эти данные на общее число больных ХОБЛ, можно определить, что целевая группа пациентов, для которых применима замена комбинации монопрепаратов индакатерол и тиотропия бромид на комбинированный препарат гликопиррония бромид + индакатерол, составит 3 180 человек.

Поскольку тиотропия бромид представлен на рынке как оригинальным препаратом, так и генериком, затраты на лекарственную терапию рассчитывались с учетом рыночной доли препаратов, как описано в разделе Материалы и методы. Стоимость 1 суток терапии приведена в табл. 4.

Средняя продолжительность жизни пациентов с ХОБЛ после установления диагноза значительно превышает горизонт исследования, в связи с чем при анализе влияния на бюджет летальность не учитывалась. В рутинной практике пациентам с ХОБЛ регулярно проводится смена терапии в зависимости от тяжести клинических проявлений и ее переносимости. В связи с этим при проведении анализа сделано допущение, что размер целевой популяции останется одинаковым в рамках всего горизонта исследования за счет прекращения некоторыми больными терапии в сравниваемых режимах и компенсацией их числа за счет перевода на комбинацию гликопиррония бромид + индакатерол новых пациентов. Затраты на терапию лиц целевой группы ($n = 3\ 180$) в течение 3 лет при полной замене монопрепаратов комбинированным ЛС гликопиррония бромид + индакатерол с учетом коэффициента дисконтирования приведены в табл. 5.

Из представленных данных видно, что применение комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол позволит снизить нагрузку на бюджет программы ОНЛС на 20,44 %, что позволит сэкономить 85 млн руб. для 3 180 пациентов. Таким образом, на фоне большей приверженности терапии лиц, получающих фиксированную комбинацию в сравнении со свободной комбинацией, применение препарата гликопиррония бромид + индакатерол в рамках программы ОНЛС представляется

Таблица 4
Средневзвешенная стоимость 1 суток терапии
сравниваемыми препаратами

Table 4
Weighted average cost of one-day therapy
with the drugs included in the analysis

МНН	Стоимость 1 суток терапии, руб.
Гликопиррония бромид + индакатерол	97,92
Индакатерол	46,34
Тиотропия бромид	76,74

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование лекарственного средства.

Таблица 5
Затраты на базисную терапию пациентов
с хронической обструктивной болезнью
легких по годам при полной замене
монопрепаратов с 1-го года

Table 5
Annual costs on basic therapy after the total switching
from single bronchodilators to dual bronchodilation
for COPD patients

Критерий	Затраты на базисную терапию ХОБЛ, млн руб.	
	текущий вариант (монопрепараты ДДБД)	рассматриваемый вариант (гликопиррония бромид + индакатерол)
Год:		
1-й	142,86	113,66
2-й	138,57	110,25
3-й	134,42	106,94
Суммарно за 3 года	415,85	330,85
Разница затрат:		
млн руб.	-85,00	-
%	-20,44	-

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДБД – длительно действующие бронходилататоры.

целесообразным с клинико-экономической точки зрения.

Полученные результаты были рассчитаны для группы пациентов, получавших конкретную комбинацию ДДБД индакатерола (ДДБА) и тиотропия бромида (ДДМХП). В то же время применяемые в настоящее время комбинации ДДБА + ДДМХП являются взаимозаменяемыми, в связи с чем важно оценить потенциальный объем рынка для комбинированного препарата ДДБА + ДДМХП на примере рассматриваемого препарата гликопиррония бромид + индакатерол.

Показано, что в настоящее время в России около 200 тыс. пациентов с ХОБЛ получают терапию в рамках ОНЛС. По данным отечественных исследований, у 40 % из них отмечаются частые обострения, а 50 % хотя бы 1 раз получают лечение в стационаре [1, 7].

Таким образом, при использовании данных эпидемиологических исследований в результате расчетов получена потенциальная популяция пациентов с ХОБЛ ($n = 87\ 020$), которой в качестве базисной терапии показано применение комбинации препаратов ДДБА и ДДМХП в рамках программы ОНЛС. Результаты расчетов для оценки потенциальной нагрузки на бюджет программы ОНЛС при переводе всех больных, получающих ДДБД, на комбинацию гликопиррония бромид + индакатерол приведены в табл. 6.

Как видно из представленных данных, при переводе всех пациентов, получающих ДДБД по программе льготного обеспечения граждан (рассчитанное значение – 87 020 человек) на препарат сравнения гликопиррония бромид + индакатерол затраты составят 8,96 млрд руб. за 3 года, тогда как использование ДДБД (индакатерола и тиотропия бромида) в виде свободной комбинации за тот же

Таблица 6
Нагрузка на бюджет при применении комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол в сравнении с базисной терапией длительно действующими бронходилататорами
Table 6
Economic burden of treatment with glycopyrronium bromide/indacaterol fixed combination compared to the standard therapy with long-acting bronchodilators

Критерий	Затраты на базисную терапию ХОБЛ, млн руб.	
	текущий вариант (ДДБД – монопрепараты индакатерол, тиотропия бромид)	рассматриваемый вариант (комбинированный препарат гликопиррония бромид + индакатерол)
Год:		
1-й	3 909,31	3 110,22
2-й	3 792,04	3 016,91
3-й	3 678,27	2 926,40
Суммарно за 3 года	11 379,62	9 053,53
Разница затрат:		
млн руб.	-2 326,10	
%	-20,44	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДБД – длительно действующие бронходилататоры.

период – 11,38 млрд руб. Таким образом, при указанных условиях применение комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол позволит снизить нагрузку на бюджет ОНЛС за 3 года на 2,416 млрд руб.

Для проверки устойчивости полученных результатов к изменениям рыночной конъюнктуры в соответствии с принятыми стандартами проведен однофакторный анализ чувствительности полученных результатов относительно изменения стоимости препарата гликопиррония бромид + индакатерол как менее затратного из сравниваемых альтернатив. В ходе данного анализа цена на ЛС постепенно изменялась на 10 % в сторону повышения либо снижения до достижения порога 20 %, параллельно между альтернативными методами лечения оценивалась разница затрат.

Результаты расчетов представлены в табл. 7.

Как видно из представленных данных, полученные результаты устойчивы к изменению цены на гликопиррония бромид + индакатерол на 20 %. Кроме того, снижение стоимости препарата гликопиррония бромид + индакатерол на 10 и 20 % позволит еще больше снизить нагрузку на бюджет на 28,40 и 36,35 % соответственно.

Поскольку в условиях реального фармацевтического рынка одномоментной замены 100 % препарата не происходит, в рамках анализа чувствительности полученных результатов оценено влияние на бюджет программы ОНЛС при постепенной замене комбинации монопрепаратов индакатерола и тиотропия бромида на гликопиррония бромид + индакатерол в рамках горизонта исследования равными долями: 33 % – в 1-й год, 66 % – во 2-й и 100 % – на 3-й. Результаты расчетов приведены в табл. 8.

Таблица 7
Анализ чувствительности при изменении цены на комбинированный препарат гликопиррония бромид + индакатерол
Table 7
Sensitivity analysis for glycopyrronium bromide/indacaterol fixed combination price changing

Изменение цены на гликопиррония бромид + индакатерол, %	Разница затрат при использовании комбинированного препарата в сравнении с монопрепаратами	
	млн руб.	%
+20	-18,83	-4,53
+10	-51,92	-12,48
0	-85,00	-20,44
-10	-118,09	-28,40
-20	-151,17	-36,35

Даже постепенная замена монопрепаратов ДДБД (индакатерола и тиотропия бромида) на комбинированное ЛС гликопиррония бромид + индакатерол позволит значимо – на 13,42 %, или 55,81 млн руб. за 3 года лечения – снизить нагрузку на бюджет программы ОНЛС для популяции пациентов, получающих ДДБД в настоящее время.

Поскольку сравниваемые режимы терапии обладают сопоставимой эффективностью в рамках анализа «затраты – эффективность», проводился анализ минимизации затрат с расчетом показателей (*cost-minimization ratio* – CMR) и показателя упущенных возможностей (Q), как указано в разделе Материалы и методы. Указанные показатели рассчитывались для периода терапии, равного 1 году (365 дней).

Результаты расчетов приведены в табл. 9.

Применение комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол вместо свободной комбинации ДДБД позволит снизить затраты на базисную лекарственную терапию ХОБЛ на 1 паци-

Таблица 8
Затраты на лечение пациентов целевой группы по годам при постепенной замене монопрепаратов длительно действующих бронходилататоров
Table 8
Annual costs for target group treatment patients under gradual switching from single long-acting bronchodilators to a dual combination

Критерий	Стоимость варианта терапии, млн руб.	
	текущий (монопрепараты ДДБД)	рассматриваемый (комбинированный препарат гликопиррония бромид + индакатерол)
Год:		
1-й	142,86	133,22
2-й	138,57	119,88
3-й	134,42	106,94
Суммарно за 3 года	415,85	360,04
Разница затрат:		
руб.	-55,81	
%	-13,42	

Примечание: ДДБД – длительно действующие бронходилататоры.

Таблица 9
Минимизация затрат и упущенные возможности при сравнении комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол с монопрепаратами длительно действующих бронходилататоров (индакатерола и тиотропия бромида) на 1 пациента за 1 год

Table 9
Cost minimization and lost opportunities while using glycopyrronium bromide/indacaterol fixed combination compared to single long-acting bronchodilators (indacaterol or tiotropium bromide) for one patient per a year

Режим терапии	Затраты за 1 год, руб.	CMR, руб.	Q, %
Гликопиррония бромид + индакатерол	35 741	-9 183	-20,44
Комбинация монопрепаратов (индакатерол, тиотропия бромид)	44 924		

Примечание: CMR (cost-minimization ratio) – показатель минимизации затрат; Q – показатель упущенных возможностей.

Note. CMR (cost-minimization ratio) is an indicator of cost minimization; Q: a parameter of lost opportunities.

ента в течение 1 года на 9 183 руб. Сэкономленные средства предоставят возможность обеспечить терапией дополнительно 20,44 % пациентов. Другими словами, затраты, необходимые для лечения 1 000 больных индакатеролом и тиотропия бромидом в виде свободной комбинации, за тот же период позволят обеспечить терапией гликопиррония бромидом + индакатерол 1 204 человек.

Кроме того, фиксированная комбинация гликопиррония бромид + индакатерол – это единственный двойной бронходилататор, при использовании которого продемонстрировано снижение частоты обострений по сравнению с комбинацией ДДБА + иГКС (флутиказон / салметерол) [3]. По результатам фармакоэкономического анализа (2016) показано, что экономия затрат при лечении пациентов с ХОБЛ комбинированным препаратом гликопиррония бромид + индакатерол по сравнению с фиксированной комбинацией флутиказон / салметерол составила 337 925 руб. в год на каждый процент случаев отсутствия обострений, и 61 830 руб. в год – на каждый процент случаев отсутствия госпитализаций [7].

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о большей фармакоэкономической эффективности фиксированной комбинации гликопиррония бромид + индакатерол в сравнении с ДДБД индакатеролом и тиотропия бромидом. Включение комбинированного препарата гликопиррония бромид + индакатерол в программу ОНЛС является целесообразным и экономически обоснованным.

Заявление о конфликте интересов

Статья опубликована по заказу и финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодатель-

ством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма», авторам статьи не следовало иметь никаких отношений к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами. Статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц. 915222/HEOR/A4/03.18/2000

Acknowledgement

The article was published under the order and with the financial support of Novartis Pharma LLC (Russia) in accordance with the internal policies of Novartis Pharma LLC and the current legislation of the Russian Federation. The authors of the article should not have any agreements or financial support relating to this article with any third parties according to the concert with Novartis Pharma LLC. The article was to be written without any help from any third parties. 915222/HEOR/A4/03.18/2000

Литература

1. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита / хронической обструктивной болезни легких. Ключевые положения. *Медицинский совет*. 2017; 18: 14–20. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-14-20.
2. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010; 65 (6): 473–479. DOI: 10.1136/thx.2009.125435.
3. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
4. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
5. Frampton J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014; 74 (4): 465–488. DOI: 10.1007/s40265-014-0194-8.
6. Banerji D., Fogel R., Patalano F. Indacaterol/glycopyrronium: a dual bronchodilator for COPD. *Drug Discov. Today*. 2018; 23 (1): 196–203. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.10.015.
7. Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Белевский А.С. Клинико-экономическая эффективность применения фиксированной комбинации индакатерол / гликопиррония бромид при лечении хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2016; (4): 76–84.
8. Donohue J.F., Betts K.A., Du E.X. et al. Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Intern. J. COPD*. 2017; 12: 367–381. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
9. Keininger D.L., Price D., Viswanad B. et al. Real-life experience of COPD patients on ease and accuracy of inhaler use: the REAL survey. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (Suppl. 5): AB036. DOI: 10.21037/jtd.2016.s036.
10. Molimard M., Raheison C., Lignot S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2): 1601794. DOI: 10.1183/13993003.01794-2016.

Поступила 26.02.18

References

1. Sinopal'nikov A.I., Zaytsev A.A. Antibacterial therapy of acute exacerbation of chronic bronchitis/chronic obstructive

- tive pulmonary disease: key points. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 18: 14–20. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-14-20 (in Russian).
- Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010; 65 (6): 473–479. DOI: 10.1136/thx.2009.125435.
 - Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
 - Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
 - Frampton J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014; 74 (4): 465–488. DOI: 10.1007/s40265-014-0194-8.
 - Banerji D., Fogel R., Patalano F. Indacaterol/glycopyrronium: a dual bronchodilator for COPD. *Drug Discov. Today*. 2018; 23 (1): 196–203. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.10.015.
 - Zyryanov S.K., Frolov M.Yu., Belevskiy A.S. Clinical efficacy and cost-effectiveness of indacaterol/glycopyrronium bromide fixed combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (4): 76–84 (in Russian).
 - Donohue J.F., Betts K.A., Du E.X. et al. Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Intern. J. COPD*. 2017; 12: 367–381. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
 - Keininger D.L., Price D., Viswanad B. et al. Real-life experience of COPD patients on ease and accuracy of inhaler use: the REAL survey. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (Suppl. 5): AB036. DOI: 10.21037/jtd.2016.s036.
 - Molimard M., Raheison C., Lignot S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2): 1601794. DOI: 10.1183/13993003.01794-2016.

Received February 26, 2018

Нарушения дыхания во время сна у пациентов в остром периоде мозгового инсульта

А.Д.Тазартукова

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

Информация об авторе

Тазартукова Аминат Джанбековна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: тел.: (905) 732-51-73; e-mail: atazartukova@gmail.com

Резюме

Актуальной проблемой на стыке современной неврологии и пульмонологии является выявление часто встречающихся нарушений дыхания во время сна (НДВС) у пациентов в остром периоде мозгового инсульта (ОПМИ), а также их влияние на исход заболевания. **Целью** исследования явилось изучение распространенности и структуры НДВС у пациентов в ОПМИ. **Материалы и методы.** Пациенты были разделены на 2 группы: основную ($n = 56$) составили больные, переживающие ОПМИ; контрольную ($n = 28$) – здоровые добровольцы. В рамках обследования проводился физикальный осмотр, тяжесть инсульта оценивалась по шкале инсульта Национального института здоровья (США) (*National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS*), степень функциональной независимости – по шкале Рэнкина; выполнялись также компьютерная и / или магнитно-резонансная томография головного мозга и полисомнография. **Результаты.** Отмечено, что НДВС чаще наблюдались у пациентов основной группы по сравнению с контрольной (67,9 и 10,7 % соответственно; $p = 0,001$), при этом среднее значение индекса апноэ / гипопноэ в основной группе было выше, чем в контрольной ($p = 0,001$). Частота НДВС значительно не различалась в группах больных с ишемическим и геморрагическим инсультом ($p = 0,487$). В группе пациентов с НДВС чаще встречались лица мужского пола ($p = 0,04$), больные были значимо старше ($p = 0,031$), чаще страдали хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ($p = 0,016$), у них отмечался более высокий балл по шкале Рэнкина через 1 год после инсульта ($p = 0,033$) по сравнению с пациентами без НДВС. Частота НДВС не зависела от локализации очага поражения. В основной группе в 65,8 % случаев установлен преимущественно обструктивный характер НДВС, в 34,2 % – преимущественно центральный. Пациенты с центральным апноэ были старше ($p = 0,005$), у них чаще отмечались фибрилляция предсердий ($p = 0,005$) и ХСН ($p < 0,001$), а также более низкий индекс массы тела ($p = 0,014$) и более высокий балл по шкале Рэнкина через 1 год после инсульта. **Заключение.** Установлена более высокая частота НДВС в ОПМИ. У пациентов с НДВС отмечается худшее функциональное восстановление через 1 год после инсульта.

Ключевые слова: инсульт, цереброваскулярная болезнь, нарушения сна, нарушения дыхания во время сна.

Для цитирования: Тазартукова А.Д. Нарушения дыхания во время сна у пациентов в остром периоде мозгового инсульта. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 69–74. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-69-74

Sleep-disordered breathing in patients with acute cerebral stroke

Aminat D. Tazartukova

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

Author information

Aminat D. Tazartukova, Postgraduate student, Department of Neurology, Neurosurgery and Clinical Genetics, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (905) 732-51-73; e-mail: atazartukova@gmail.com

Abstract

The aim of the study was to investigate prevalence and types of sleep-disordered breathing (SDB) in patients with acute stroke. **Methods.** We prospectively enrolled 56 patients with acute stroke and 28 age- and gender-matched controls. The assessment included physical examination, brain computer tomography or magnetic resonance imaging or both, and full polysomnography. Stroke severity was assessed by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and outcomes were assessed by the modified Rankin scale (mRS). **Results.** SDB was more prevalent in stroke patients than in control subjects (67.9% vs 10.7%, respectively; $p = 0.001$). Median apnea-hypopnea index (AHI) was higher in stroke patients compared to the control group ($p = 0.001$). SDB prevalence did not differ significantly between patients with ischemic or hemorrhagic stroke ($p = 0.487$). Compared to stroke patients without SDB, stroke patient with SDB were older ($p = 0.031$), more often were male ($p = 0.04$), more often had chronic heart failure ($p = 0.016$) and had higher mRS score 1 year after stroke ($p = 0.033$). No correlation was found between the prevalence of SDB and lesion location. SDB was predominantly obstructive in 65.8% and predominantly central in 34.2% of patients. Patients with central sleep apnea were older ($p = 0.005$), had lower BMI ($p = 0.014$) and more often suffered from atrial fibrillation ($p = 0.005$) and chronic heart failure ($p < 0.001$). **Conclusion.** SDB is highly prevalent in patients with acute stroke. Patients with SDB have worse functional outcome one year after stroke.

Key words: stroke, cerebrovascular disease, sleep disorders, sleep disordered breathing.

For citation: Tazartukova A.D. Sleep-disordered breathing in patients with acute cerebral stroke. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 69–74 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-69-74

Нарушения дыхания во сне (НДВС) у пациентов с церебральным инсультом являются актуальной проблемой на стыке современной неврологии и пуль-

монологии. С учетом высокой частоты НДВС при острой цереброваскулярной патологии [1], а также их потенциально важной роли в период заболевания,

их выявление должно способствовать улучшению результатов лечения и эффективности реабилитационных мероприятий. Во многих исследованиях показано, что НДВС у пациентов с инсультом оказывают пагубное воздействие на различных стадиях течения заболевания. Так, НДВС у больных этой категории ассоциированы с ранним ухудшением неврологического статуса, более длительной госпитализацией и отрицательной динамикой по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2, 3]. Кроме того, существуют основания предполагать, что наличие НДВС ассоциированы с худшим функциональным исходом, более высокой смертностью и риском повторного инсульта [4, 5]. В связи с этим требуется высокая информированность и настороженность неврологов и смежных специалистов в отношении выявления НДВС. Несмотря на эти факты, проблема НДВС у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) остается малоизученной.

Целью настоящего исследования являлось изучение распространенности и структуры НДВС у пациентов в остром периоде мозгового инсульта (ОПМИ).

Материалы и методы

Отбор пациентов для проведения данного исследования осуществлялся на базе отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с ОНМК Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ»).

Пациенты были разделены на 2 группы: основную составили пациенты в ОПМИ ($n = 56$: 31 (55,36 %) мужчина, 25 (44,64 %) женщин; средний возраст – $62,6 \pm 11,8$ года). Среднее время от начала заболевания до проведения полисомнографического (ПСГ) исследования составило 4 ± 2 дня. В контрольную группу вошли здоровые добровольцы ($n = 28$: 15 (53,57 %) мужчин и 13 (46,43 %) женщин; средний возраст – $56,4 \pm 9,8$ года). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Критерии включения пациентов в основную группу исследования:

- возраст от 20 до 90 лет;
- наличие острого инсульта, подтвержденного методами нейровизуализации (компьютерная томография / МРТ головного мозга);
- тяжесть по шкале инсульта Национального института здоровья (США) (*National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS*) ≤ 20 баллов;
- нахождение пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Критерии исключения:

- угнетение сознания;
- сопутствующая церебральная патология;
- сопутствующие психиатрические заболевания;
- наличие в анамнезе расстройств сна;
- психомоторное возбуждение;

- использование снотворных и седативных препаратов;
- выраженные речевые расстройства;
- тяжелые и декомпенсированные сопутствующие заболевания.

В контрольную группу вошли здоровые добровольцы ($n = 28$), помещенные для проведения ночного ПСГ-исследования в отделение реанимации и интенсивной терапии для больных с ОНМК ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ».

Диагноз инсульт устанавливался на основании клинических данных (острое развитие неврологической симптоматики длительностью ≥ 24 ч) при наличии по данным нейровизуализации очага, соответствующего острому ишемическому повреждению или внутримозговому кровоизлиянию.

Общее обследование пациентов включало оценку жалоб больного, сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, физикальный осмотр и оценку неврологического статуса. Для объективизации выраженности неврологического дефицита использовалась шкала NIHSS, степени функциональной независимости – модифицированная шкала Рэнкина (*modified Rankin Scale – mRS*).

ПСГ-исследование, включающее электроэнцефалографию (3 отведения), электроокулографию (2 канала), электромиографию с подбородочных (2 канала) и передних большеберцовых мышц (2 канала), электрокардиографию (1 отведение), пульсоксиметрию, регистрацию носового дыхательного воздушного потока и движений грудной и брюшной стенок, проводилось с помощью прибора *Weinmann SomnoCheck-2* (*Weinmann*, Германия). Перед каждым измерением выполнялась биокалибровка сигналов. Стандартное измерение проводилось в ночное время на протяжении ≥ 6 ч. Исследования осуществлялись в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии по стандартной методике для всех обследуемых.

Анализ результатов ПСГ проводился согласно стандартным критериям Американской академии медицины сна [6]. Наличие у пациента НДВС регистрировалось у пациентов основной группы при индексе апноэ / гипопноэ (ИАГ) ≥ 5 в час, контрольной группы – ≥ 15 в час.

Все обследуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц *Microsoft Excel* для *MacOS* версия 15.32 и пакета прикладных программ *IBM SPSS Statistics* для *MacOS* версия 24. Все полученные количественные данные обработаны методами вариационной статистики. Статистически значимыми считались разли-

чия при $p < 0,05$ (уровень вероятности $> 95\%$). Для оценки характера распределения количественных данных проводился тест Шапиро–Уилка. При нормальном типе распределения для сравнения данных в 2 независимых группах применялся тест Стьюдента. Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение. При распределении данных, отличных от нормального, для сравнения 2 выборок применялся критерий Манна–Уитни. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков была выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки – верхний (H) и нижний (L) квартили. Результаты представлены в виде Me (L; H). Для описания качественных данных использовались частоты и доли, с которыми данные признаки встречались в выборке. Для сравнения качественных показателей использовались тест χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера, для вычисления которых выстраивались таблицы сопряженности.

Результаты и обсуждение

По результатам обследования больных установлено, что основной группе в 47 (83,9 %) случаях наблюдался ишемический инсульт, в 9 (16,1 %) – геморрагический. По локализации инсульта пациенты были распределены следующим образом: правое полушарие – 33,9 %, левое полушарие – 41,1 %, ствол – 12,5 %, мозжечок – 7,1 %, мультифокальный инсульт – 5,4 %. Из исследования были исключены лица после тромболитической терапии и (или) эндоваскулярных методов лечения инсульта. Геморрагическая трансформация отмечалась в 12,5 % случаев ишемического инсульта.

Средний показатель NIHSS при поступлении составил 7 (5; 9,75) баллов, на 21-е сутки – 5,5 балла. Среднее значение по mRS на 21-е сутки составило 3 (1,75; 4) балла, через 1 год после инсульта – 2 (1; 3) балла.

При анализе дыхательных нарушений в основной группе у 67,9 % пациентов наблюдались НДВС, т. е. ИАГ у них составлял ≥ 5 в час. В 48,2 % случаев этот показатель составил > 15 в час, а в 19,6 % случаев – > 30 в час. Средний ИАГ в основной группе составил

14,6 (4,1; 25,5) в час. В контрольной группе НДВС отмечались у 10,7 % обследуемых, различия с контрольной группой статистически значимы (точный критерий Фишера; $p = 0,001$). Средний ИАГ в контрольной группе составил 3,5 (2,2; 6,6), значимо отличаясь от такового в основной группе (критерий Манна–Уитни; $U = 334,5$; $Z = -4,266$; $p = 0,001$). В 25 % случаев этот показатель составлял > 5 , значение ИАГ > 30 в контрольной группе не зарегистрировано. Распределение ИАГ в группах показано на рисунке.

В основной группе у мужчин НДВС встречались чаще, чем у женщин – 83,9 и 48 % случаев соответственно ($\chi^2 = 8,164$; $df = 1$; $p = 0,04$). Средний ИАГ также был значимо выше у мужчин, чем у женщин (критерий Манна–Уитни; $U = 197,5$; $Z = -3,132$; $p = 0,002$). В контрольной группе также отмечена тенденция к увеличению среднего значения ИАГ у мужчин по сравнению с женщинами, однако эта тенденция не достигла статистической значимости (критерий Манна–Уитни; $U = 57,0$; $Z = -1,866$; $p = 0,062$). Гендерных различий в частоте встречаемости НДВС в контрольной группе не выявлено (точный двусторонний критерий Фишера; $p = 0,226$).

Частота НДВС у лиц с ишемическим и геморрагическим инсультом значимо не различалась ($\chi^2 = 0,484$, $df = 1$, $p = 0,487$). Группы также не различались по показателю среднего ИАГ (критерий Манна–Уитни; $U = 194,5$; $Z = -0,379$; $p = 0,704$).

Далее изучались характеристики пациентов основной группы с наличием НДВС и без таковых. Результаты сравнения представлены в табл. 1. Так, выявлено, что НДВС чаще страдали лица мужского пола ($\chi^2 = 8,164$; $df = 1$; $p = 0,004$). Кроме того, в группе без НДВС пациенты были значимо моложе, чем в группе с наличием таковых (тест Манна–Уитни; $U = 219,0$; $Z = -2,16$, $p = 0,031$). В группе с НДВС балл по mRS через 1 год после инсульта был выше, чем у пациентов без таковых (тест Манна–Уитни; $U = 222,5$; $Z = -2,137$; $p = 0,033$). Также среди больных с НДВС чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (точный двусторонний критерий Фишера; $p = 0,016$). Примечательно, что по показателям NIHSS и ИМТ группы не различались. Кроме того, ни для одной из локализаций инсульта не показана статистически значимо более высокая частота НДВС. Также необходимо отметить, что группы обследуемых значимо не различались по показателям ПСГ, за исключением латенции сна, которая оказалась выше в группе больных с НДВС (тест Манна–Уитни; $U = 213,5$; $Z = -2,256$; $p = 0,024$).

При изучении структуры НДВС у 25 (65,8 %) пациентов основной группы установлен преимущественно обструктивный (ОА), а у 13 (34,2 %) – преимущественно центральный (ЦА) характер апноэ. В контрольной группе дыхательные нарушения соответствовали только одному типу – преимущественно ОА – и наблюдались у 3 пациентов, что статистически значимо отличалось от аналогичных значений в основной группе (точный критерий Фишера;

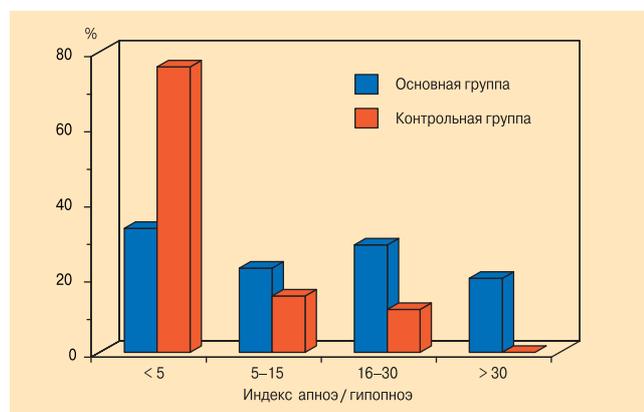


Рисунок. Распределение индекса апноэ / гипопноэ по группам
Figure. Apnea–hypopnea index in patients' groups

$p < 0,001$). В связи с этим представлялось целесообразным провести сравнительную оценку пациентов основной группы с преобладанием ЦА и ОА с целью выявления специфических признаков, характерных для больных указанных категорий. Результаты сравнения представлены в табл. 2.

Согласно представленным в табл. 2 данным, пациенты с ЦА были старше (критерий Манна–Уитни; $U = 73,0$; $Z = -2,756$; $p = 0,005$), у них отмечался более низкий ИМТ (критерий Манна–Уитни; $U = 83,5$; $Z = -2,442$; $p = 0,014$), они также чаще страдали фибрилляцией предсердий (точный критерий Фишера; $p = 0,005$) и ХСН (точный критерий Фишера; $p < 0,001$). Кроме того, у них установлен более высокий индекс активации (критерий Манна–Уитни; $U = 80,0$; $Z = -2,539$; $p = 0,011$) и ИАГ (критерий Манна–Уитни; $U = 39,0$; $Z = -3,8$; $p < 0,001$) по результатам ПСГ. Обращает на себя внимание более высокий балл по mRS через 1 год после инсульта у пациентов с ЦА по сравнению с ОА (критерий Манна–Уитни; $U = 60,5$; $Z = -3,211$; $p = 0,001$).

Многочисленные исследования, проведенные в отношении НДВС у пациентов с инсультом, свидетельствуют об их высокой частоте у больных этой категории [7–9]. Согласно данным, полученным в ходе настоящего исследования, частота НДВС у пациентов в ОПМИ составила 67,9 %, статистически значимо превышая таковую у здоровых добровольцев. Эти результаты согласуются с результатами ранее проведенных работ, где частота апноэ во время сна составляла 60–80 %. Необходимо отметить, что во многих исследованиях НДВС диагностировались при разных показателях ИАГ (5–15 в час), что, в свою очередь, могло оказать влияние на различия полученных результатов. В данной работе средний ИАГ в основной группе составил 14,6 (4,1; 25,5) в час. По данным литературы [7–9], колебания средних показателей ИАГ у пациентов с инсультом составляют от 12 до 30 в час. Обсуждая результаты ранее проведенных работ, необходимо подчеркнуть, что на их результаты могли повлиять критерии включения-исключения, метод регистрации НДВС, время, прошедшее от начала инсульта, а также многие другие факторы, характеризующие пациентов, включенных в исследование.

В настоящем исследовании частота НДВС значительно не различалась между пациентами с ишемическим и геморрагическим инсультом, что соответствует выводам, сделанным ранее [10–12]. При изучении влияния гендерных различий на частоту НДВС показано, что у мужчин НДВС встречаются чаще, чем у женщин. Кроме того, у мужчин продемонстрирован более высокий ИАГ. Такие результаты соответствуют выводам предыдущих исследований, отражая более высокую распространенность и тяжесть НДВС у лиц мужского пола [13].

С целью выявления специфических признаков, характерных для пациентов с инсультом и НДВС, проводилась сравнительная оценка больных с НДВС и без таковых. Согласно полученным данным, лица

Таблица 1
Клинико-anamnestические и полисомнографические характеристики пациентов, разделенных на группы в зависимости от наличия нарушений дыхания во время сна

Table 1
Clinical and polysomnographic findings of patients in dependence of sleep-disordered breathing

Показатель	Группа больных		p
	без НДВС (n = 18)	с НДВС (n = 38)	
Пол:			
мужской	5	26	0,004**
женский	13	12	
Возраст, годы	62,5 (55,0; 68,8)	64,5 (56,8; 75,3)	0,031*
Оценка по NIHSS при поступлении, баллы	8,0 (5,0; 10,8)	7,0 (5,0; 10,0)	0,731*
Оценка по mRS через 1 год, баллы	1,5 (0,0; 2,3)	3,0 (1,0; 3,3)	0,009*
Тип инсульта, n (%):			
ишемический	16	31	0,703***
геморрагический	2	7	
Геморрагическая трансформация, n (%)	1 (5,6)	6 (15,8)	0,409***
Локализация очага, n (%):			
левое полушарие	6 (33,3)	17 (44,7)	0,467**
правое полушарие	6 (33,3)	13 (34,2)	0,063**
ствол	2 (11,1)	5 (13,2)	0,065***
мозжечок	3 (16,7)	1 (2,6)	0,167***
мультифокальный	1 (5,6)	2 (5,3)	0,111***
ФП, n (%)	5 (27,8)	14 (36,8)	0,503**
ХСН, n (%)	2 (11,1)	17 (44,7)	0,016***
СД-2, n (%)	5 (27,8)	9 (23,7)	0,741**
ИМТ, кг / м ²	26,5 (23,3; 28,8)	27,0 (24,8; 30,0)	0,126*
Курение, n (%)	11 (61,1)	13 (34,2)	0,057**
Общее время сна, мин	231,5 (218,5; 251,8)	227,5 (214,8; 247,8)	0,123*
Латенция сна, мин	30,5 (24,0; 36,8)	36,0 (31,0; 42,3)	0,024*
Эффективность сна, %	69,2 (66,5; 73,3)	68,3 (65,6; 72,4)	0,106*
Латенция REM-сна, мин	116,5 (82,0; 145,5)	117,0 (99,0; 137,3)	0,082*
Относительная продолжительность стадий, %:			
I	10,1 (5,2; 19,3)	9,7 (5,1; 16,3)	0,528*
II	63,0 (55,8; 71,5)	62,8 (58,0; 68,2)	0,296*
III	12,3 (10,7; 13,6)	13,0 (9,1; 16,5)	0,680*
Относительная продолжительность REM-сна, %	14,6 (8,8; 16,7)	13,6 (9,1; 15,6)	0,138*
Продолжительность бодрствования после засыпания, %	30,8 (26,7; 33,5)	31,7 (27,7; 34,4)	0,106*
Индекс активации	18,0 (15,8; 23,1)	18,6 (15,5; 31,0)	0,058*
Индекс периодических движений конечностей	1,7 (0,8; 9,4)	3,0 (0,9; 8,1)	0,861*

Примечание: НДВС – нарушения дыхания во время сна; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала инсульта Национального института здоровья США; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД-2 – сахарный диабет 2-го типа; ИМТ – индекс массы тела; REM-сон (rapid eye movement) – сон с быстрыми движениями глаз; * – критерий Манна–Уитни; ** – χ^2 Пирсона; *** – точный двусторонний критерий Фишера.

Notes. *, Mann-Whitney test was used; **, Pearson's chi-square test was used; ***, exact two-sided Fisher's test was used.

Таблица 2
Клинико-anamнестические и полисомнографические
характеристики пациентов, разделенных
на группы в зависимости
от характера апноэ
Table 2
Clinical and polysomnographic findings of patients
in dependence of apnoe type

Показатель	Характер апноэ		p
	центральный (n = 13)	обструктивный (n = 25)	
Пол:			
мужской	8	18	0,510**
женский	5	7	
Возраст, годы	74,0 (63,0; 80,5)	60,0 (55,0; 70,5)	0,005*
Оценка по NIHSS при поступлении, баллы	9,0 (6,5; 14,0)	7,0 (4,5; 9,0)	0,052*
Оценка по mRS через 1 год, баллы	4,0 (3,0; 6,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,001*
Тип инсульта:			
ишемический	11	20	1,000***
геморрагический	2	5	
Геморрагическая трансформация, n (%)	3 (23,1)	3 (12,0)	0,392***
Локализация очага, n (%):			
левое полушарие	4 (30,8)	13 (52,0)	0,307***
правое полушарие	4 (30,8)	9 (36,0)	1,000***
ствол	3 (23,1)	2 (8,0)	0,315***
мозжечок	0	1 (4,0)	1,000***
мультифокальный	2 (15,4)	0	0,111***
ФП, n (%)	9 (69,2)	5 (20,0)	0,005***
ХСН, n (%)	13 (100)	4 (16,0)	< 0,001***
СД-2, n (%)	5 (38,5)	4 (16,0)	0,226***
ИМТ, кг / м ²	26,0 (24,0; 29,0)	28,0 (27,0; 31,5)	0,014*
Курение, n (%)	3 (23,1)	10 (40,0)	0,473***
Общее время сна, мин	217,0 (206,5; 245,5)	234,0 (220,0; 248,5)	0,069*
Латенция сна, мин	34,0 (29,0; 43,0)	36,0 (31,5; 42,5)	0,543*
Эффективность сна, %	66,2 (64,0; 72,0)	69,5 (66,7; 72,5)	0,074*
Латенция REM-сна, мин	146,0 (115,5; 158,0)	114,0 (94,5; 123,0)	0,005*
Относительная продолжительность стадий, %:			
I	9,1 (6,7; 16,5)	10,7 (4,9; 16,6)	0,976*
II	67,6 (58,7; 72,6)	61,8 (57,8; 67,1)	0,246*
III	12,6 (7,9; 14,9)	13,1 (9,3; 17,0)	0,377*
Относительная продолжительность REM-сна, %	9,8 (6,8; 15,0)	14,2 (10,2; 15,9)	0,104*
Продолжительность бодрствования после засыпания, %	33,8 (28,0; 36,1)	30,5 (27,5; 33,4)	0,074*
Индекс активации	30,6 (18,6; 34,4)	16,9 (14,9; 25,0)	0,010*
Индекс периодических движений конечностей	6,5 (1,0; 12,4)	2,9 (0,8; 7,0)	0,345*
ИАГ	32,2 (22,7; 35,2)	15,5 (13,0; 22,1)	< 0,001*

Примечание: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала инсульта Национального института здоровья (США); mRS (modified Rankin Scale) – модифицированная шкала Ранкина; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД-2 – сахарный диабет 2-го типа; ИМТ – индекс массы тела; REM-сон (rapid eye movement) – сон с быстрыми движениями глаз; ИАГ – индекс апноэ / гипопноэ; * – критерий Манна-Уитни; ** – χ^2 Пирсона; *** – точный двусторонний критерий Фишера. Notes. *, Mann-Whitney test was used; **, Pearson's chi-square test was used; ***, exact two-sided Fisher's test was used.

с НДВС были значимо старше и чаще страдали ХСН. Также у пациентов с НДВС чаще отмечалось табакокурение, однако эта тенденция не достигла статистической значимости. В целом эти результаты соответствуют данным аналогичных работ, а также результатам популяционных исследований. Тем не менее по данным ряда исследований установлено, что не все факторы, ассоциированные с высоким риском НДВС в общей популяции, повышают риск апноэ во сне у пациентов с инсультом [8, 14, 15].

По данным работ [8, 13, 16, 17], локализация инсульта не оказывает влияния на частоту развития НДВС. По результатам, полученным в настоящем исследовании, подтверждаются выводы, сделанные ранее другими авторами.

При сравнении пациентов с инсультом с наличием и отсутствием НДВС статистически значимых различий в структуре сна между этими группами не обнаружено; это свидетельствует о том, что выявленные изменения связаны непосредственно с инсультом, а не вызваны высокой распространенностью НДВС среди больных указанной категории. Данные литературы, полученные при изучении изменений структуры сна в зависимости от наличия НДВС у пациентов с ОНМК, достаточно противоречивы. По данным *Y.Kaneko et al.* [2], НДВС не оказывает влияния на структуру сна при инсульте, однако по данным других работ [12, 18], при сравнении пациентов с НДВС и без таковых показано, что в первой группе представленность REM-сна ниже, чем во второй. Все это подчеркивает необходимость дальнейших исследований структуры сна у больных разных категорий с острой цереброваскулярной патологией.

Что касается структуры дыхательных расстройств, то в данном исследовании продемонстрировано преобладание преимущественно ОА по сравнению с ЦА. Наличие ЦА только у пациентов основной группы позволяет предположить, что этот феномен является следствием очагового поражения головного мозга. Такие выводы согласуются с данными других работ [2, 11, 19].

В противоположность ЦА, ОА, вероятнее всего, является не следствием инсульта, а фактором риска его развития. Несмотря на то, что в настоящем исследовании не было возможности установить факт наличия ОА у пациентов основной группы до начала заболевания, данные литературы свидетельствуют в пользу такого предположения [20].

При сравнении больных с ОА и ЦА выявлено, что пациенты с ЦА были старше, имели более низкий ИМТ, а также чаще страдали фибрилляцией предсердий и ХСН. Исследования, в которых сравнивались пациенты с инсультом с ЦА и ОА, немногочисленны. *M.L.Sacchetti et al.* [21] не выявлено значимых различий в клинических характеристиках и ПСГ-параметрах между группами, за исключением возраста. Такие результаты могут быть связаны факторами, которые могли сгладить межгрупповые различия – с меньшим баллом NIHSS в группах, а также с тем, что в данной работе пациенты были обследованы спустя 4 мес. от начала заболевания.

Полученные в данной работе результаты позволяют утверждать, что наличие НДВС, в особенности ЦА, оказывает отрицательное влияние на отсроченный исход инсульта. По данным многих исследований также отмечается негативное воздействие НДВС на функциональное восстановление. D.C.Good et al. [4] указано на худший функциональный исход у лиц с инсультом и частыми ночными десатурациями. По данным Y.Kaneko et al. [2], наличие НДВС связано с функциональным восстановлением и длительностью госпитализации. J.A.Aaronson et al. [22] в группе с наличием синдрома обструктивного апноэ сна отмечались значимо худший функциональный исход и более выраженные нарушения когнитивных функций, таких как внимание, восприятие визуальной информации, логическое мышление и т. п.

Заключение

В настоящем исследовании показана высокая частота НДВС у пациентов в ОПМИ, при этом вид инсульта (ишемический или геморрагический) и локализация очага повреждения не оказывали влияния на частоту возникновения НДВС. У пациентов с НДВС, в особенности ЦА, отмечался худший функциональный исход через 1 год после инсульта. Полученные результаты могут быть полезны при обследовании, лечении и реабилитации пациентов с острой цереброваскулярной патологией.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Disclaimer

The author declares no conflict of interest. The study was not supported.

Литература / References

- Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a metaanalysis. *J. Clin. Sleep. Med.* 2010; 6 (2): 131–137.
- Kaneko Y., Hajek V.E., Zivanovic V. et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep.* 2003; 26 (3): 293–297.
- Siccoli M.M., Tettenborn B., Kollias S., Basetti C.L. Acute ischemic stroke and sleep apnea: Evolution of radiological parameters within 3 days after stroke onset. *Sleep Med.* 2006; 7 (Suppl. 2): S62. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.07.151.
- Good D.C., Henkle J.Q., Gelber D. et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke.* 1996; 27 (2): 252–259.
- Sahlin C., Sandberg O., Gustafson Y. et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (3): 297–301. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.70.
- Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E. et al. 2014. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.1. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL; 2014. Available at: <https://aasm.org>
- Väyrynen K., Kortelainen K., Numminen H. et al. Screening sleep disordered breathing in stroke unit. *Sleep Disord.* 2014; 2014: 317615. DOI: 10.1155/2014/317615.
- Stahl S.M., Yaggi H.K., Taylor S. et al. Infarct location and sleep apnea: evaluating the potential association in acute ischemic stroke. *Sleep Med.* 2015; 16 (10): 1198–1203. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.07.003.
- Brown D.L., Mowla A., McDermott M. et al. Ischemic stroke subtype and presence of sleep-disordered breathing: the BASIC sleep apnea study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015; 24 (2): 388–393. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.007.
- Camilo M.R., Fernandes R.M., Sander H.H. et al. Supine sleep and positional sleep apnea after acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Clinics.* 2012; 67 (12): 1357–1360. DOI: 10.6061/clinics/2012(12)02.
- Parra O., Arboix A., Bechich S. et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (2, Pt 1): 375–380. DOI: 10.1164/ajrccm.161.2.9903139.
- Wang Y., Wang Y., Chen J. et al. Stroke patterns, topography and etiology in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017; 10 (4): 7137–7143.
- Ahn S.H., Kim J.H., Kim D.U. et al. Interaction between sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke. *J. Clin. Neurol.* 2013; 9 (1): 9–13. DOI: 10.3988/jcn.2013.9.1.9.
- Basetti C., Aldrich M.S. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep.* 1999; 22 (2): 217–223.
- Arzt M., Young T., Peppard P.E. et al. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke.* 2010; 41 (3): e129–134. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.566463.
- Brown D.L., McDermott M., Mowla A. et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study. *Sleep Med.* 2014; 15 (8): 887–891. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.04.003.
- Fisse A.L., Kemmling A., Teuber A. et al. The association of lesion location and sleep related breathing disorder in patients with acute ischemic stroke. *PLoS ONE.* 2017; 12 (1): e0171243. DOI: 10.1371/journal.pone.0171243.
- Terzoudi A., Vorvolakos T., Heliopoulos I. et al. Sleep architecture in stroke and relation to outcome. *Eur. Neurol.* 2009; 61 (1): 16–22. DOI: 10.1159/000165344.
- Lyons O.W., Ryan C.M. Sleep apnea and stroke. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31 (7): 918–927. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.03.014.
- King S., Cuellar N. Obstructive sleep apnea as an independent stroke risk factor: a review of the evidence, stroke prevention guidelines, and implications for neuroscience nursing practice. *J. Neurosci. Nurs.* 2016; 48 (3): 133–142. DOI: 10.1097/JNN.000000000000196.
- Sacchetti M.L., Di Mascio M.T., Marca G.D. et al. Sleep disordered breathing after stroke: clinical profile of patients with obstructive – as opposed to central sleep apnea. *J. Sleep. Disorders Ther.* 2013; 2: 113. DOI: 10.4172/2167-0277.1000113.
- Aaronson J.A., van Bennekom C.A., Hofman W.F. et al. Obstructive sleep apnea is related to impaired cognitive and functional status after stroke. *Sleep.* 2015; 38 (9): 1431–1437. DOI: 10.5665/sleep.4984.

Поступила 23.02.18
Received February 23, 2018

Легочный амилоидоз

А.Ю.Третьяков¹, С.П.Захарченко¹, В.А.Третьякова²

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 308015, Белгород, ул. Победы, 85;

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Информация об авторах

Третьяков Андрей Юрьевич – д. м. н., профессор Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (4722) 30-12-11; e-mail: opensource2007@yandex.ru

Захарченко Светлана Петровна – к. м. н., старший научный сотрудник Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (4722) 30-12-11; e-mail: openbox.2013@yandex.ru

Третьякова Виктория Андреевна – клинический ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: Tretyakova.doc@yandex.ru

Резюме

Амилоидоз относится к классу орфанных заболеваний. Среди других систем организма с амилоидозом в наименьшей степени ассоциирована дыхательная система. Современные данные по проблеме легочного амилоидоза представлены на основе литературного обзора и авторского описания редкого примера альвеолярно-септальной формы поражения легких; рассмотрены вопросы клинической неоднородности пульмонологической патологии при системном и местном амилоидозе (AL – белок-предшественник – легкие цепи иммуноглобулинов, димер λ и мономер κ ; AA – воспалительные острофазовые белки; ATTR – старческий и наследственный, белок-предшественник – транстиретин). Один из разделов посвящен патогенезу диффузного паренхиматозного (одностороннего и двустороннего), узлового и трахеобронхиального (с депозитами амилоида в проксимальных, средних или дистальных отделах бронхиального дерева) вариантов болезни, вовлечению в процесс внутригрудных лимфатических узлов (амилоидная аденопатия), плевры и диафрагмы, вопросам дифференциальной диагностики данных вариантов легочного амилоидоза.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, диффузный альвеолярно-септальный легочный амилоидоз, узловой и трахеобронхиальный легочный амилоидоз.

Для цитирования: Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Третьякова В.А. Легочный амилоидоз. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 75–83. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-75-83

Pulmonary amyloidosis

Andrey Yu. Tret'yakov¹, Svetlana P. Zakharchenko¹, Viktoriya A. Tret'yakova²

1 – Federal Belgorod National Research University: ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015, Russia;

2 – The Peoples' Friendship University of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

Author information

Andrey Yu. Tret'yakov, Doctor of Medicine, Professor, Medical Institute, Federal Belgorod National Research University, Ministry of Education and Science of Russian Federation; tel.: (4722) 30-12-11; e-mail: opensource2007@yandex.ru

Svetlana P. Zakharchenko, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Medical Institute, Federal Belgorod National Research University, Ministry of Education and Science of Russian Federation; tel.: (4722) 30-12-11; e-mail: openbox.2013@yandex.ru

Viktoriya A. Tret'yakova, Resident Physician, Department of Internal Medicine with the Course of Cardiology and Functional Diagnosis, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: Tretyakova.doc@yandex.ru

Abstract

Amyloidosis is an orphan disease. Amyloidosis is uncommonly associated with respiratory disorders. The present article is a review of recently published data on pulmonary amyloidosis and a case report of alveolar and septal amyloid lung injury. Clinical heterogeneity of lung lesions in systemic and limited AL amyloidosis (precursor proteins are light chains of immunoglobulins, λ dimer and κ monomer), AA amyloidosis (inflammatory acute-phase proteins), and ATTR amyloidosis (senile and inherited amyloidosis; precursor protein is transthyretin) have been discussed. One chart of the review has been devoted to the pathogenesis of diffuse parenchymatous (unilateral and bilateral) amyloidosis, nodular and tracheobronchial amyloidosis (with amyloid deposits in proximal, medium and distal airways, intrathoracic lymph node involvement (amyloid lymphadenopathy), amyloidosis of the pleura and the diaphragm, and differential diagnosis of these types of pulmonary amyloidosis.

Key words: AL amyloidosis, diffuse alveolar and septal pulmonary amyloidosis, nodular and tracheobronchial pulmonary amyloidosis.

For citation: Tret'yakov A.Yu., Zakharchenko S.P., Tret'yakova V.A. Pulmonary amyloidosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 75–83 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-75-83

Амилоидоз – редкая (орфанная) патология. На сегодняшний день в европейской популяции регистрация болезни составляет всего от 3 до 14 новых случаев в год на 1 млн населения [1–3]. Данные же о вероятности поражения легких при амилоидозе раз-

личаются более существенно – от 31 до 88 % [4–6]. Такой почти трехкратный разброс показателя определен в основном материалом, используемым для оценки: в одних исследованиях амилоидоз – это прижизненная клиническая находка, в других – заклю-

чение аутопсии. По этой причине реальная картина частоты респираторной патологии при амилоидозе на сегодняшний день отсутствует [7].

Клиническая неоднородность легочного амилоидоза определяется 3 основными условиями: во-первых, пульмонологические особенности — способность формировать фактор многообразия типов амилоидного фибриллярного белка (специфика белка-предшественника); во-вторых, свойство самого амилоидоза быть системной патологией или сугубо местным (локальным) расстройством — последнее, в свою очередь, увязано с тем, является ли он врожденным (наследственным) или приобретенным процессом. Третья причина такой разнородности — место преимущественного отложения амилоидных масс в легочной ткани, формирующее конкретное клиническое выражение заболевания.

Согласно последним рекомендациям Комитета по номенклатуре Международного общества амилоидоза (ISA, 2016), болезнь у человека формируют 36 внеклеточных фибриллярных белков, 15 из них определяют системный вариант заболевания, 19 — локальный, 2 — AL и амилоидоз, ассоциированный с отложением тяжелых цепей иммуноглобулинов (Ig), — смешанную (локальную и системную) формы процесса [8, 9]. В соответствии с указанной классификацией список системных вариантов чаще составляют наследственные формы, тогда как местный амилоидоз — в основном приобретенная патология. В свою очередь, из данного обширного перечня в клинической практике наиболее распространенными по-прежнему остаются системный AL (белок-предшественник — легкие цепи иммуноглобулинов, димер λ и мономер κ), AA (сывороточный амилоид A), ATTR (старческий и наследственный, белок-предшественник — транстиретин) и A β_2 M (белок-предшественник — β_2 -микроглобулин) амилоидоз, часто сопряженный с процедурой гемодиализа [8]. Нетрудно увидеть, что правила обозначения типа амилоидоза строятся из указания фибриллярного белка амилоида (литера A), далее называется белок-предшественник и конкретизируется клиническая форма болезни.

Понятия «локальный» (местный) и «системный» амилоидоз главным дополнением предполагают, помимо факта вовлечения соответственно одного или сразу нескольких органов, признак совпадения места продукции белка-предшественника и отложения амилоидных фибрилл — для локального варианта (амилоидоз *in situ*) и пространственную отдаленность данных процессов, когда речь идет о системном амилоидозе. В последнем случае всегда соблюдается правило последовательности событий синтеза исходного белка, например в костном мозге или печени, поступление его растворимой формы в плазму (системный кровоток) и лишь затем — отложение фибрилл в конкретных органах [10, 11].

Наиболее часто легочный амилоидоз встречается при AL-, AA- и наследственном (обусловленным мутацией гена транстиретина) ATTR-вариантах [7]. В этом списке на AL-тип приходится самое большое

количество пульмонологических расстройств — 63–80 % [12, 13]. По этой причине здесь требуется одно пояснение. Рассматривая системный AL-амилоидоз, необходимо различать его не только как первичную (самостоятельную) форму, но и как состояние, дополняющее главные плазмоклеточные дискразии (множественную миелому (ММ), моноклональную гаммапатию неопределенного значения). ММ — заболевание, встречающееся на порядок чаще, чем амилоидоз. К примеру, средняя частота присутствия клинически демонстративного амилоидоза при ММ составляет 12–20 %; примерно у 30–35 % больных ММ с отсутствием явных симптомов амилоидоза возможно обнаружить амилоидные отложения при аспирации подкожного жирового слоя, биопсии костного мозга, печени и почек [14, 15]. В то же время недавние попытки некоторых исследователей увязать развитие AL-амилоидоза преимущественно с миеломной болезнью, увеличивая тем самым число подобной ассоциации до 57–80 %, встретили аргументированное неприятие, и статус данной формы амилоидоза как самостоятельной болезни остался прежним [16, 17].

Что касается моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS), то это заболевание неоднородно, и в современной классификации подразделяется на 3 клинических подтипа. Каждый из них имеет свой возможный специфический путь трансформации, где лишь типы не-IgM MGUS и MGUS с продукцией легких цепей способны эволюционировать до ММ- или AL-амилоидоза (скорость прогрессии — около 1 % в год) [18], причем среди пациентов с MGUS (исключая тип MGUS с синтезом легких цепей) вероятность последующего AL-амилоидоза составляет примерно 10 % всех эволюционных событий [19, 20].

Представленные клинические сочетания — AL-амилоидоз—миелома, AL-амилоидоз—MGUS свидетельствуют о патогенетической общности этих трех заболеваний. Например, у них присутствуют единые цитогенетические аномалии, когда гипердиплоидия (наличие > 46 хромосом) встречается у 50 % больных ММ, 30 % — MGUS и в 10–11 % случаев AL-амилоидоза. Тесно связанное с гипердиплоидией явление трисомии (не парное, но утроенное состояние хромосом), свойственное ММ, обнаруживается и при AL-амилоидозе [21]. Транслокация 11;14 (обмен сегментов между 11-й и 14-й хромосомами) при ММ бывает распространена до 80 %, а при AL-амилоидозе продемонстрирована в 30–50 % примеров [22]. Показатель нагрузки плазматическими клетками костного мозга для 60 % больных AL-амилоидозом невелик (около 7 %), однако почти в каждом 5-м случае имеется рост этого значения > 20 %, как при ММ [14, 23].

Амилоидоз самостоятельным заболеванием, AL-амилоидоз определен построением фибрилл, преимущественно из N-концевых аминокислотных остатков переменных областей легких цепей (VL) Ig [14]. В отличие от большинства других дискразий плазматических клеток, λ -изотип составляет 75 % ами-

лоидогенных легких цепей, кодируемых на 60 % всего тремя V λ генами: IGLV2-14 (λ II), IGLV6-57 (λ VI) и IGLV3-1 (λ III) [24, 25].

Второе место в формировании легочного амилоидоза занимает AA-вариант. Отложения здесь состоят в основном из сывороточного амилоидного белка А (SAA), синтезируемого в форме предшественника гепатоцитами в ответ на транскрипционные стимулы от различных провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1, -6, фактора некроза опухоли- α (по этой причине прежнее название системного AA-амилоидоза – вторичный амилоидоз, т. е. зависящий от иной хронической воспалительной патологии процесс). На сегодняшний день известно по крайней мере 5 аллельных вариантов сывороточного амилоидного белка А, обладающих неодинаковой амилоидогенностью. Причем амилоидные фибриллы создаются не только из них, но включают еще и сывороточный амилоидный Р-компонент, гепаран-сульфат и гликозаминогликан [26].

Изолированно легочная ткань при амилоидозе вовлекается в патологический процесс очень редко, а сам легочный амилоидоз – как системный, так и местный – существует в одной из 3 клинических форм: диффузной альвеолярно-септальной (односторонний или двусторонний паренхиматозный амилоидоз), узловой и трахеобронхиальной. Кроме того, возможно патологическое вовлечение еще 3 дополнительных анатомических структур – внутригрудных лимфатических узлов (амилоидная аденопатия), плевры и очень редко – диафрагмы. Альвеолярно-септальная форма, при которой амилоидные отложения сосредоточены в интерстиции (между сосудистым эндотелием и альвеолярным эпителием), наиболее типична для AL-амилоидоза, но возможна при любом ином системном варианте, например старческом и наследственном ATTR [27, 28], причем старческий тип прогрессивно повышает свою значимость после 80 лет: по результатам анализа 340 вскрытий выявлены легочные сосудистые или альвеолярно-септальные амилоидные отложения у 2 % умерших моложе 80 лет, у 10 % – в возрасте от 80 до 84 лет и у 20 % – старше 85 лет [29].

Главным сценарием узловой формы служит локальный AL- или AL/АН- (отложение и легких, и тяжелых цепей Ig) амилоидоз, реже – системный AL, локальный AA, локальный ATTR дикого типа (старческий) и локальный A β 2M/AL (совместное отложение β_2 -микроглобулина и легких цепей Ig). Причем при узловой форме основным белком-предшественником выступает не λ , а κ -изотип Ig, здесь его доля составляет около 70 %. Трахеобронхиальный амилоидоз имеет преимущественно локальный AL-механизм формирования с возможностью развития также при системном AL и AA типах [30–33].

M. W. Pitz et al. (2006) на основе литературного анализа 195 случаев легочного амилоидоза указывают, что самой частой формой служит паренхиматозный (альвеолярно-септальный) вариант; на его долю приходится 53,8 % случаев. Если проводится анализ

только вариантов системного амилоидоза, тогда регистрация ситуаций с альвеолярно-септальными амилоидными депозитами возрастает до 88 % [6]. Наоборот, в исследовании *E. A. Geusens et al.* (1997) более распространенным считается трахеобронхиальный тип [34].

Такая разница значений диагностики отдельных типов болезни вполне объяснима. Все зависит от того, о каком конкретно амилоидозе идет речь, – локальном или системном; если трахеобронхиальный (как и узловой) тип возможен и при системном, и при местном амилоидозе, то диффузный паренхиматозный вариант отложения амилоидных масс очень трудно увязать с локальной (легочной) продукцией амилоидогенных субстанций. Этот тип почти всегда будет следствием системного амилоидоза, а как проявление локальной формы – редчайшим (*Berk J. L. et al.*, 2002). Оценка только случаев местного амилоидоза (126 находок) дает следующую картину: 53 % составляет трахеобронхиальный вариант, 44 % – узловой и лишь 3 % – паренхиматозный [12, 31].

Трахеобронхиальный амилоидоз, подразделяясь на проксимальную форму, поражение в средних и дистальных отделах бронхиального дерева, клинически наиболее выразителен и сопровождается стридором, одышкой (в результате бронхообструктивного синдрома), появлением свистящих хрипов, кашлем, кровохарканьем, снижением скоростных показателей функции внешнего дыхания [35, 36]. Причем функциональные тесты чаще нарушаются в ситуации обструкции проксимальных отделов, тогда как локализация амилоидных отложений в дистальных участках респираторного тракта мало влияет на характеристики воздушного потока [30]. Оссификация амилоидных масс формирует остеопластическую трахеобронхопатию, а отдельный, т. н. опухолевый вариант трахеобронхиального амилоидоза, способен имитировать бронхогенную карциному [28, 37, 38]. При обструктивном процессе с сегментарной или долевым гиповентиляцией (ателектазом) повышается вероятность повторных пневмоний и формирования бронхоэктазов; дополнительно возможно развитие обструктивной «клапанной» (сегментарной или долевым) гиперинфляции [28, 31].

Альвеолярно-септальная и узловая формы легочного амилоидоза даже при обширном распространении у большей части больных могут не иметь каких-либо специфических пульмонологических симптомов, обнаруживаясь случайно при рентгенологическом исследовании или на аутопсии. К примеру, у 64 % лиц с массивным паренхиматозным вариантом болезни полностью отсутствовали клинические признаки [39]. Однако возможны рецидивирующий кашель, кровохарканье, повторные пневмонии, одышка [35, 40]. Кровохарканье в ситуации легочного амилоидоза объясняется спонтанным расщеплением легочных артерий малого и среднего калибра, в стенках которых присутствуют депозиты амилоида; кроме этого, причиной кровохарканья

может быть инфаркт легких в результате массивного тромбоза нижней полой вены как следствие ее внешней компрессии амилоидными массами [40].

Диффузная альвеолярно-септальная (паренхиматозная) и узловая формы чаще встречаются у лиц старше 60 лет. В первом случае, как уже указано, имеет место распространенная инфильтрация альвеолярных перегородок, паравазальных и перибронхиальных зон. При нодулярном варианте обнаруживаются одиночные или множественные узелки (амилоидомы) различающиеся по размеру (от малых – в несколько миллиметров, до значительных, достигающих 15 см) и форме, с медленным многолетним характером роста; в 50 % случаев они могут быть оссифицированы [31].

Необходимо понимать, что патология легких в прогнозе при системном AL-амилоидозе только у 1 из 12 больных приобретает доминирующую роль, а как фактор танатогебеза выступает лишь в 10 % таких ситуаций [39]. Это обусловлено частым присутствием при легочном поражении еще и сердечного амилоидоза. Согласно утвердившемуся мнению, легочный амилоидоз является всего-навсего маркером амилоидной инфильтрации миокарда, которая в умеренной и тяжелой форме свойственна 92 % больных с AL-формой [6, 39]. Иначе говоря, сердечный амилоидоз далеко не всегда допускает аналогичные изменения в легких, но факт поражения последних у подавляющего большинства пациентов служит указанием за наличие амилоидной кардиомиопатии [6].

Частота поражения внутригрудных лимфатических узлов при амилоидозе точно не определена, известно только, что они вовлекаются реже, чем экстраторакальные, и вместе с ними встречаются в пределах 8 % для системной AL-формы [39]. При изолированной медиастанальной, паратрахеальной амилоидной лимфаденопатии требуется исключить лимфогранулематоз и саркоидоз. Последний при длительном течении сам может явиться источником системного AA-амилоидоза и соответствующего поражения легких.

Реакция плевры с рецидивирующим выпотом при амилоидозе – явление преимущественно вторичное и связано либо с застойной сердечной недостаточностью на фоне сопутствующей амилоидной кардиомиопатии, либо с нефротическим синдромом как следствием амилоидной нефропатии. Иногда обширное поражение плевры амилоидными массами определяет развитие хилоторакса [39].

Амилоидная инфильтрация диафрагмы встречается очень редко и в тяжелых случаях существенно нарушает механику дыхания. Прижизненная неинвазивная оценка таких расстройств возможна при диафрагмальной флюороскопии (*sniff test*) [41].

В соответствии с конкретной формой легочного амилоидоза при AL-типе рентгенологическая картина бывает представлена одним из следующих вариантов: диффузным ретикулярным (около 33 %), ретикулонодулярным (около 23 %) или нодулярным. Кроме того, возможен изолированный рецидиви-

рующий односторонний или двусторонний плевральный выпот (примерно у 29 %), утолщение плевры (1–3 %) и увеличение внутригрудных лимфатических узлов. В случае сопутствующего поражения сердца к этим симптомам добавляются признаки легочной венозной гипертензии – линейные тени Керли В и «цефализация» легочного рисунка, когда сосуды верхних отделов легочных полей более выражены, чем в базальных участках. При компьютерной томографии выявляется утолщение междольковых перегородок, альвеолярная непрозрачность, узелки с субплевральным преобладанием, признаки локального и диффузного стенозирования трахеи и бронхиальной обструкции, постстенотические ателектазы, утолщение стенок дыхательных путей с наличием в их просветах узлов, кальцинатов [4, 42]. В отдельных ситуациях, когда амилоидоз легких был патологоанатомическим диагнозом, при жизни рентгенограмма оставалась либо нормальной, либо отмечались «неспецифические» изменения [39].

Эндоскопическое исследование показательно лишь при трахеобронхиальной форме. Здесь бронхоскопическая картина соответствует одному из двух типов отложения амилоида: узловому (унифокальному) и диффузному подслизистому.

Во всех случаях окончательная диагностика амилоидоза, конкретизация варианта легочной патологии и типа амилоидного белка строится на морфологической оценке. Амилоидный материал традиционно идентифицируется на основе его метакроматических свойств с анилиновыми красителями, в первую очередь конго красным. Такой оптический эффект обусловлен пространственной ориентацией молекул красителя между амилоидными фибриллами со способностью их отражать и поглощать свет. Обязательным условием исследования является оценка материала в поляризованном свете, где амилоид приобретает зеленое свечение. Однако по мнению *A.J.Howie* (2010), такое классическое яблочно-зеленое свечение можно увидеть только в идеальных условиях, в связи с чем другие хроматические комбинации, такие как зелено-желтое, сине-желтое и красно-зеленое, будут также диагностически состоятельными [43]. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител против λ , или κ -цепей Ig, SAA или транстиретина позволяет окончательно разобраться в типе амилоидоза и выработать адекватную лечебную программу.

Дифференциальная диагностика легочного амилоидоза с другими заболеваниями проводится с учетом одной из 3 клинических форм. Так, при узловой форме требуется исключение в основном первичной или метастатической неоплазии, гиалинизирующих легочных гранулем и иных нозологий, хорошо известного списка очаговых / нодулярных поражений легких. Диффузный альвеолярно-септальный амилоидоз предполагает исключение туберкулеза, бронхоальвеолярной карциномы, профессиональных заболеваний и изменений легких при коллагенозах, лекарственных и идиопатических интерстициальных пневмопатий. Течение трахеобронхиального

амилоидоза может напоминать клиническую картину бронхиальной астмы, гранулематоза с полиангиитом, трахеобронхиального папилломатоза, остеохондропластической трахеопатии, центрального рака и нейроэндокринной опухоли бронхов.

Специфическая терапия амилоидоза легких возможна в основном при системном AL-варианте (системные глюкокортикостероиды, мелфолан). В остальном, кроме хирургической коррекции, используется симптоматическая терапия, направленная на снижение выраженности дыхательной и хронической сердечной недостаточности, борьбе с инфекционными бронхолегочными осложнениями.

Клиническое наблюдение

Больной Я. 74 лет госпитализирован 26.10.16 с жалобами на малопродуктивный кашель с мокротой слизистого характера, больше в утренние часы, одышку смешанного типа при ходьбе, отеки стоп и лодыжек. Пациент – городской житель, образование среднее техническое, в течение жизни работал наладчиком, профессиональных вредностей не отмечает. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. О заболеваниях родителей сообщить ничего не смог (отец и мать умерли в возрасте старше 60 лет), есть сын 42 лет, здоров. Из перенесенных заболеваний: детские инфекции, в возрасте 11 лет перенес гепатит А, в 20 лет – аппендэктомия, в 34 года – язвенную болезнь желудка, эндоскопическое исследование 5-летней давности свидетельствовало о рубце на передней стенке антрального отдела. Аллергическая реакция в виде уртикарной сыпи на пчелиный яд. В анамнезе заболевания – указание на онемение пальцев рук в холодное время года в течение последних 3 лет. Считает себя больным на протяжении 1,5 года, когда появился малопродуктивный кашель, одышка, боль в нижней половине грудной клетки при глубоком вдохе и кашле, отеки ног. Лечился в пульмонологическом отделении по поводу предполагаемой двусторонней пневмонии с локализацией в базальных отделах. В связи с отсутствием клиническо-рентгенологической динамики на фоне 3-недельного курса антимикробной терапии направлен во фтизиатрический стационар; после месячного обследования и отрицательных результатов диагностики микобактерий при помощи полимеразной цепной реакции в мокроте и крови диагноз туберкулезного процесса исключен. В течение 1 мес. (сентябрь 2016) состояние постепенно ухудшалось: усилился кашель, боль в нижних отделах грудной клетки, стала прогрессировать одышка, появились приступы удушья в ночное время, увеличились отеки нижних конечностей.

При поступлении: состояние средней тяжести, больной сидит, температура тела 36,5 °С; рост – 166 см, масса тела – 63 кг. Кожные покровы бледные, обычной влажности, тургор сохранен, отеки стоп и нижней трети голеней. Периферические лимфатические узлы не увеличены, мягкой консистенции, безболезненные, не спаяны между собой и с соединительной тканью. Мышечная система развита нормально, безболезненна, тонус сохранен, двигательная активность не нарушена. Крупные и мелкие суставы нормальной конфигурации, при пальпации безболезненные, движения в суставах в полном объеме. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. Дыхание через нос свободное, форма грудной клетки цилиндрическая. При перкуссии легких отмечается притупление перкуторного звука в базальных отделах с обеих сторон, при аускультации дыхание жесткое, в базальных отделах ослабленное, хрипов нет, шума трения плевры нет. Частота дыхательных движений в положении сидя – 21 в минуту, сатурация кислородом – 83 %. Тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений – 76 в минуту. Короткий систолический шум над верхушкой. Артериальное давление на обеих руках – 110 / 70 мм рт. ст. Язык влажный, чистый, глотание свободное. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье, печень не пальпируется, размеры по Курлову – 10 × 9 × 8 см, селезенка не пальпируется, размер селезенки – 7 × 5 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, почки не пальпируются. Мочеполовая система без особенностей. Неврологический статус без очаговой и менингеальной симптоматики.

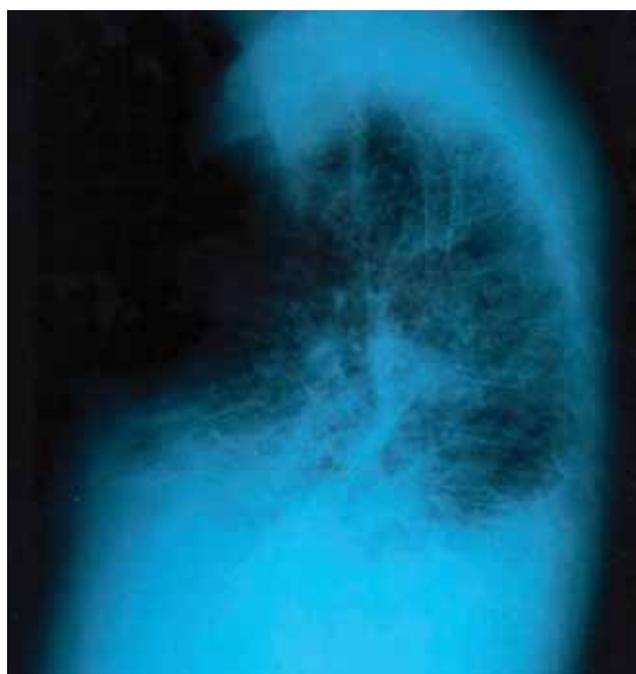


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного Я. (описание см. в тексте)
Figure 1. Chest X-ray of the patient Ya. (see comments in the article)

Рентгенография органов грудной клетки (рис. 1): грудная клетка правильной формы. С обеих сторон, преимущественно в средних и нижних легочных полях отмечаются тени линейного характера за счет обогащения сосудистого рисунка, в базальных отделах обоих легких – интерстициальный фиброз, корни легких расширены, бесструктурные, боковые синусы завалуированы за счет жидкости в плевральных полостях, в проекции правой междолевой щели – небольшое количество осумкованной жидкости, диафрагма четко не дифференцируется, сердце расширено в поперечнике, средостение не смещено.

Результаты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (рис. 2): в обеих плевральных полостях определяется свободная жидкость, отграниченное скопление жидкости также визуализируется по косой щели правого легкого, базальные отделы легких коллабированы, с обеих сторон отмечаются плевральные наслоения, воздушность легочной паренхимы неоднородная за счет участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», отмечается выраженное утолщение междольковых перегородок и внутридолькового интерстиция, сосудистый рисунок усилен, корни легких расширены, средостение структурно, не смещено, трахея – без особенностей, бронхи I–III порядка проходимы, лимфатические узлы средостения (паратрахеальные и бифуркационные) увеличены; сердце расположено обычно,

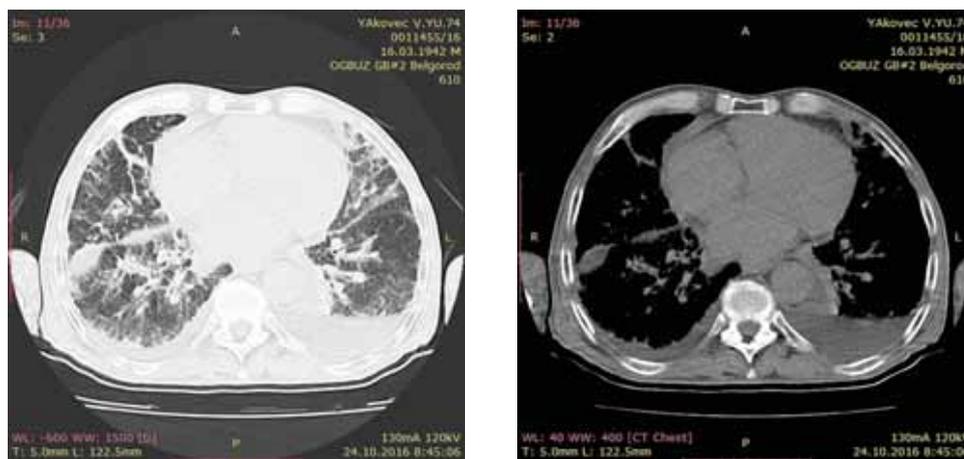


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного Я. (описание см. в тексте)
Figure 2. Computed tomogram of the patient Ya. (see comments in the article)

резко увеличено в размерах за счет расширения всех камер, в полости перикарда определяется небольшое количество свободной жидкости.

Фибробронхоскопия: катаральный бронхит. Функция внешнего дыхания: умеренная бронхиальная обструкция, рестриктивные нарушения III степени. Электрокардиография: синусовая тахикардия, отклонение электрической оси влево, снижение вольтажа зубцов в стандартных и грудных отведениях, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Эхокардиографическое исследование: толщина межжелудочковой перегородки – 1,6 см; толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) – 1,5 см; конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ – 4,0 см; КДР левого предсердия – 4,8 × 6,0 см; КДР правого желудочка – 3,6 см; КДР правого предсердия – 5,8 × 6,7; свободная стенка правого желудочка – 0,7 см; диффузная гипокинезия ЛЖ; фракция выброса – 52 %; кальциноз створок аортального, митрального клапанов, недостаточность аортального клапана с регургитацией I степени, недостаточность митрального клапана с регургитацией II степени, недостаточность трикуспидального клапана с регургитацией II степени, рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ (однофазный поток E – 33 см / с), небольшое количество жидкости в перикарде. Рентгенография костей черепа и костей таза: без патологических изменений. Ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства: печень не увеличена (длина правой доли – 12,2 см, левой – 6,4 см), эхоструктура печени диффузно неоднородна, желчный пузырь – 11,8 × 3,1 см, стенки – до 3 мм; поджелудочная железа – 2,6 × 1,8 × 2,4 см, контуры четкие ровные, эхогенность повышена, эхоструктура диффузно неоднородна; селезенка не увеличена; правая почка – 10,9 × 4,2 см, паренхима – 15 мм, левая почка – 10,1 × 4,5 см, паренхима – 14 мм, кисты синуса правой почки; небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости и полости малого таза. Стернальная пункция: количество плазматических клеток – 4,3 %. Общий анализ крови: эритроциты – $4,12 \times 10^{12}$ / л; гемоглобин – 124 г / л; лейкоциты – $4,8 \times 10^9$ / л; гранулоциты – 80,8 %; лимфоциты – 15,4 %; моноциты – 3,8 %; СОЭ – 22 мм / ч. Общий анализ мочи: цвет желтый, pH – 4,5; плотность – 1,012; белок – отсутствует; эпителиальные клетки – 1–2 в поле зрения (п. з.); лейкоциты – 5 в п. з.; эритроциты – 0. Биохимические анализы крови: общий белок – 50,8 г / л; билирубин – 11,1 мкМ / л; креатинин – 59,2 мкМ / л; мочевины – 7,7 мМ / л; холестерин – 5,63 мМ / л; глюкоза – 5,3 мМ / л; аспаратаминотрансфераза – 21,5 Ед / л; аланинаминотрансфераза – 17,4 Ед / л; Na – 133,5 мМ / л; K – 5,03 мМ / л; витамин B₁₂ – 848 пг / мл (N 190–663 нг / мл); сывороточное железо – 11,0 мкМ / л; общий кальций сыворотки крови – 2,51 мМ / л. Экспресс-тест на тропонин I – отрицательный. Тесты на ВИЧ, RW, HbsAg и AntiHCV – отрицательные. Троекратный анализ мокроты на микобактерии туберкулеза и иные кислотоустойчивые микроорганизмы – отрицательный результат. Для конкретизации варианта поражения легких выполнена диагностическая торакотомия и биопсия легочной ткани. Результаты гистологического исследования (рис. 3): диффузно-очаговые отложения конго-позитивных аморфных масс в межальвеолярных перегородках и периваскулярных зонах. При иммуногистохимическом окрашивании, выполненном с помощью панели антител против

4 основных белков амилоидных фибрилл, показана сильная диффузная иммунореактивность к легким цепям иммуноглобулинов (λ-тип).

В дальнейшем использована симптоматическая терапия – лазолван 120 мг в сутки, лечение сердечной недостаточности (инфузия фуросемида 40 мг в сутки № 17; диурвер 5 мг в сутки № 4; верошпирон 100 мг в сутки № 21; эналаприл 2,5 мг в сутки № 21), гепарин 10 тыс. Ед в сутки № 10, кислородная терапия. После улучшения состояния направлен в Клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева для проведения специфической терапии AL-амилоидоза.

Заключение

По сравнению с другими системами человеческого организма дыхательная система существенно реже оказывается вовлеченной в патологический процесс при амилоидозе. Существование 3 различных и, по-видимому, взаимоисключающих клинических форм легочного амилоидоза (диффузной альвеолярно-септальной, узловой и трахеобронхиальной) основано на специфике механизмов локального или системного вариантов болезни и уникальных свойствах белка-предшественника (или белков-предшественников) амилоида. Амилоидную природу поражения легких всегда необходимо исключать, когда имеет место нетипичное течение отдельных пульмонологических нозологий.

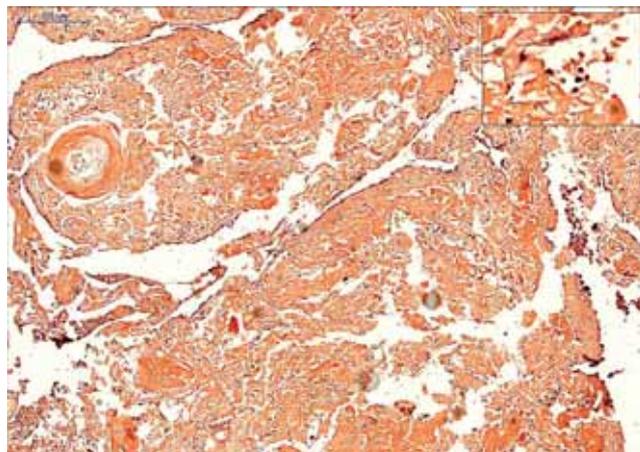


Рис. 3. Гистологическое исследование ткани легкого больного Я.: депозиты амилоида в стенках кровеносных сосудов и в легочном интерстиции
Figure 3. Histological examination of lung tissue of the patient Ya.: amyloid deposits in vascular walls and pulmonary interstitium

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; (44): 6–15.
2. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B. et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br. J. Haematol.* 2013; 161 (4): 525–532. DOI: 10.1111/bjh.12286.
3. Лысенко Л.В., Рамеев В.В. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение AA- и AL-амилоидоза». М.; 2014. Доступно на: <https://free-docs.xuz/view-docs.php?pdf=456688967>
4. Urban B.A., Fishman E.K., Goldman S.M. et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics*. 1993; 13 (6): 1295–1308. DOI: 10.1148/radiographics.13.6.8290725.
5. Brown K., Mund D.F., Aberle D.R. et al. Intrathoracic calcifications: radiographic features and differential diagnoses. *Radiographics*. 1994; 14 (6): 1247–1261. DOI: 10.1148/radiographics.14.6.7855339.
6. Smith R.R., Hutchins G.M., Moore G.W., Humphrey R.L. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation with cardiac amyloidosis. *Am. J. Med.* 1979; 66 (1): 96–104. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90488-1.
7. Scala R., Maccari U., Madioni C. et al. Amyloidosis involving the respiratory system: 5-year's experience of a multi-disciplinary group's activity. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 212–216. DOI: 10.4103/1817-1737.157290.
8. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016; 23 (4): 209–213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.
9. Мухин Н.А., ред. Нефрология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
10. Merlini G., Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J. Int. Med.* 2004; 255 (2): 159–178. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01262.x.
11. Merlini G., Seldin D.C., Gertz M.A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (14): 1924–1933. DOI: 10.1200/jco.2010.32.2271.
12. Thompson P.J., Citron K.M. Amyloid and lower respiratory tract. *Thorax*. 1983; 38 (2): 84–87.
13. Hui A.N., Koss M.N., Hochholzer L., Wehunt W.D. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract. Clinicopathologic, radiologic, immunohistochemical, and histochemical studies on 48 cases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110 (3): 212–218.
14. Müller A.M., Geibel A., Neumann H.P.H. et al. Primary (AL) amyloidosis in plasma cell disorders. *Oncologist*. 2006; 11 (7): 824–830. DOI: 10.1634/theoncologist.11-7-824.
15. Bahlis N.J., Lazarus H.M. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38 (1): 7–15. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705395.
16. Dinner S., Witteles W., Witteles R. et al. The prognostic value of diagnosing concurrent multiple myeloma in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2013; 161 (3): 367–372. DOI: 10.1111/bjh.12269.
17. Falk R.H. AL amyloidosis or multiple myeloma? An important distinction. *Br. J. Haematol.* 2014; 164 (5): 748–749. DOI: 10.1111/bjh.12677.
18. Merlini G., Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2012; 2012: 595–603. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.595.
19. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79 (7): 859–866. DOI: 10.4065/79.7.859.
20. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346 (8): 564–569. DOI: 10.1056/nejmoa01133202.
21. Warsame R., Kumar S.K., Gertz M.A. et al. Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and for death. *Blood Cancer J.* 2015; 5: e310. DOI: 10.1038/bcj.2015.34.
22. Suzuki K. Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. *Clin. Exp. Nephrol.* 2012; 16 (5): 659–671. DOI: 10.1007/s10157-012-0684-5.
23. Ramirez-Alvarado M., Ward C.J., Huang B.Q. et al. Differences in immunoglobulin light chain species found in urinary exosomes in light chain amyloidosis (AL). *PLoS One*. 2012; 7 (6): e38061. DOI: 10.1371/journal.pone.0038061.
24. Comenzo R.L., Zhang Y., Martinez C. et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood*. 2001; 98 (3): 714–720. DOI: 10.1182/blood.v98.3.714.
25. Perfetti V., Casarini S., Palladini G. et al. Analysis of V λ -J λ expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (λ III) as a new amyloid-associated germline gene segment. *Blood*. 2002; 100 (3): 948–953. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0114.
26. Real de Asúa D., Costa R., Galván J.M. et al. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin. Epidemiol.* 2014; 6: 369–377. DOI: 10.2147/CLEP.S39981.
27. Utz J.P., Swensen, S.J., Gertz M.A. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann. Inter. Med.* 1996; 124 (4): 407–413.
28. Gillmore J.D., Hawkins P.N. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax*. 1999; 54 (5): 444–451.
29. Kunze W.P. Senile pulmonary amyloidosis. *Pathol. Res. Pract.* 1979; 164 (4): 413–422.
30. Khoor A., Colby T.V. Amyloidosis of the lung. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017; 141 (2): 247–254. DOI: 10.5858/arpa.2016-0102-ra.
31. Pitz M.W., Gibson I.W., Johnston J.B. Isolated pulmonary amyloidosis: Case report and review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2006; 81 (3): 212–213. DOI: 10.1002/ajh.20518.
32. Grogg K.L., Aubry M.C., Vrana J.A. et al. Nodular pulmonary amyloidosis is characterized by localized immunoglobulin deposition and is frequently associated with an indolent B-cell lymphoproliferative disorder. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (3): 406–412. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318272fe19.
33. Wang Q., Chen H., Wang S. Laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a case report and review of literature. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (10): 7088–7093.

34. Geusens E.A., Verschakelen J.A., Bogaert J.G. Primary pulmonary amyloidosis as a cause of interlobular septal thickening. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168: 116–117.
35. Vieira I.G., Marchiori E., Zanetti G. et al. Pulmonary amyloidosis with calcified nodules and masses—a six-year computed tomography follow-up: a case report. *Cases J.* 2009; 2 (1): 6540. DOI: 10.4076/1757-1626-2-6540.
36. Bril A.K., Woelke K., Schädlich R. et al. Tracheobronchial amyloidosis bronchoscopic diagnosis and therapy of an uncommon disease: a case report. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58 (Suppl. 5, Pt 1): 51–55.
37. Kırbas G., Dağlı C.E., Tanrikulu A.Ç. et al. Unusual combination of tracheobronchopathia osteochondroplastica and AA amyloidosis. *Yonsei Med. J.* 2009; 50 (5): 721–724. DOI: 10.3349/ymj.2009.50.5.721.
38. Naef A.P., Savary M., Grüneck J.S. et al. Amyloid pseudotumor treated by tracheal resection. *Ann. Thorac. Surg.* 1977; 23 (6): 578–581.
39. Berk J.L., O'Regan A., Skinner M. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 23 (2): 155–165. DOI: 10.1055/s-2002-25304.
40. Road J.D., Jacques J., Sparling J.R. Diffuse alveolar septal amyloidosis presenting with recurrent hemoptysis and mediastinal dissection of pulmonary arteries. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (6): 1368–1370.
41. Streeten E.A., de la Monte S.M., Kennedy T.P. Amyloid infiltration of the diaphragm as a cause of respiratory failure. *Chest.* 1986; 89 (5): 760–762.
42. Chu H., Zhao L., Zhang Z. et al. Clinical characteristics of amyloidosis with isolated respiratory system involvement: a review of 13 cases. *Ann. Thorac. Med.* 2012; 7 (4): 243–249. DOI: 10.4103/1817-1737.102186.
43. Howie A.J., Owen-Casey M.P. Discrepancies between descriptions and illustrations of colours in Congo red-stained amyloid, and explanation of discrepant colours. *Amyloid.* 2010; 17 (3–4): 109–117. DOI: 10.3109/13506129.2010.527448.
44. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Amyloidosis: Current methods for diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2012; (44): 6–15 (in Russian).
45. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B. et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br. J. Haematol.* 2013; 161 (4): 525–532. DOI: 10.1111/bjh.12286.
46. Лысенко Л.В., Рамеев В.В. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение AA-и AL-амилоидоза». М.; 2014. Доступно на: <https://free-docs.xyz/view-docs.php?pdf=456688967>
47. Urban B.A., Fishman E.K., Goldman S.M. et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics.* 1993; 13 (6): 1295–1308. DOI: 10.1148/radiographics.13.6.8290725.
48. Brown K., Mund D.F., Aberle D.R. et al. Intrathoracic calcifications: radiographic features and differential diagnoses. *Radiographics.* 1994; 14 (6): 1247–1261. DOI: 10.1148/radiographics.14.6.7855339.
49. Smith R.R., Hutchins G.M., Moore G.W., Humphrey R.L. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation with cardiac amyloidosis. *Am. J. Med.* 1979; 66 (1): 96–104. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90488-1.
50. Scala R., Maccari U., Madioni C. et al. Amyloidosis involving the respiratory system: 5-year's experience of a multidisciplinary group's activity. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 212–216. DOI: 10.4103/1817-1737.157290.
51. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.* 2016; 23 (4): 209–213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.
52. Mukhin N.A., ed. Nephrology. National Guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
53. Merlini G., Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J. Int. Med.* 2004; 255 (2): 159–178. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01262.x.
54. Merlini G., Seldin D.C., Gertz M.A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (14): 1924–1933. DOI: 10.1200/jco.2010.32.2271.
55. Thompson P.J., Citron K.M. Amyloid and lower respiratory tract. *Thorax.* 1983; 38 (2): 84–87.
56. Hui A.N., Koss M.N., Hochholzer L., Wehnt W.D. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract. Clinicopathologic, radiologic, immunohistochemical, and histochemical studies on 48 cases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110 (3): 212–218.
57. Müller A.M., Geibel A., Neumann H.P.H. et al. Primary (AL) amyloidosis in plasma cell disorders. *Oncologist.* 2006; 11 (7): 824–830. DOI: 10.1634/theoncologist.11-7-824.
58. Bahlis N.J., Lazarus H.M. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38 (1): 7–15. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705395.
59. Dinner S., Witteles W., Witteles R. et al. The prognostic value of diagnosing concurrent multiple myeloma in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2013; 161 (3): 367–372. DOI: 10.1111/bjh.12269.
60. Falk R.H. AL amyloidosis or multiple myeloma? An important distinction. *Br. J. Haematol.* 2014; 164 (5): 748–749. DOI: 10.1111/bjh.12677.
61. Merlini G., Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2012; 2012: 595–603. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.595.
62. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79 (7): 859–866. DOI: 10.4065/79.7.859.
63. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346 (8): 564–569. DOI: 10.1056/nejmoa01133202.
64. Warsame R., Kumar S.K., Gertz M.A. et al. Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and for death. *Blood Cancer J.* 2015; 5: e310. DOI: 10.1038/bcj.2015.34.
65. Suzuki K. Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. *Clin. Exp. Nephrol.* 2012; 16 (5): 659–671. DOI: 10.1007/s10157-012-0684-5.
66. Ramirez-Alvarado M., Ward C.J., Huang B.Q. et al. Differences in immunoglobulin light chain species found in urinary exosomes in light chain amyloidosis (AL). *PLoS One.* 2012; 7 (6): e38061. DOI: 10.1371/journal.pone.0038061.
67. Comenzo R.L., Zhang Y., Martinez C. et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell

Поступила 07.12.17

References

1. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Amyloidosis: Current methods for diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2012; (44): 6–15 (in Russian).
2. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B. et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br. J. Haematol.* 2013; 161 (4): 525–532. DOI: 10.1111/bjh.12286.
3. Лысенко Л.В., Рамеев В.В. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение AA-и AL-амилоидоза». М.; 2014. Доступно на: <https://free-docs.xyz/view-docs.php?pdf=456688967>
4. Urban B.A., Fishman E.K., Goldman S.M. et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics.* 1993; 13 (6): 1295–1308. DOI: 10.1148/radiographics.13.6.8290725.
5. Brown K., Mund D.F., Aberle D.R. et al. Intrathoracic calcifications: radiographic features and differential diagnoses. *Radiographics.* 1994; 14 (6): 1247–1261. DOI: 10.1148/radiographics.14.6.7855339.
6. Smith R.R., Hutchins G.M., Moore G.W., Humphrey R.L. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation with cardiac amyloidosis. *Am. J. Med.* 1979; 66 (1): 96–104. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90488-1.
7. Scala R., Maccari U., Madioni C. et al. Amyloidosis involving the respiratory system: 5-year's experience of a multi-disciplinary group's activity. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 212–216. DOI: 10.4103/1817-1737.157290.
8. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.* 2016; 23 (4): 209–213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.
9. Mukhin N.A., ed. Nephrology. National Guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
10. Merlini G., Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J. Int. Med.* 2004; 255 (2): 159–178. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01262.x.
11. Merlini G., Seldin D.C., Gertz M.A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (14): 1924–1933. DOI: 10.1200/jco.2010.32.2271.
12. Thompson P.J., Citron K.M. Amyloid and lower respiratory tract. *Thorax.* 1983; 38 (2): 84–87.
13. Hui A.N., Koss M.N., Hochholzer L., Wehnt W.D. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract. Clinicopathologic, radiologic, immunohistochemical, and histochemical studies on 48 cases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110 (3): 212–218.
14. Müller A.M., Geibel A., Neumann H.P.H. et al. Primary (AL) amyloidosis in plasma cell disorders. *Oncologist.* 2006; 11 (7): 824–830. DOI: 10.1634/theoncologist.11-7-824.
15. Bahlis N.J., Lazarus H.M. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38 (1): 7–15. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705395.
16. Dinner S., Witteles W., Witteles R. et al. The prognostic value of diagnosing concurrent multiple myeloma in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2013; 161 (3): 367–372. DOI: 10.1111/bjh.12269.
17. Falk R.H. AL amyloidosis or multiple myeloma? An important distinction. *Br. J. Haematol.* 2014; 164 (5): 748–749. DOI: 10.1111/bjh.12677.
18. Merlini G., Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2012; 2012: 595–603. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.595.
19. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79 (7): 859–866. DOI: 10.4065/79.7.859.
20. Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Eng. J. Med.* 2002; 346 (8): 564–569. DOI: 10.1056/nejmoa01133202.
21. Warsame R., Kumar S.K., Gertz M.A. et al. Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and for death. *Blood Cancer J.* 2015; 5: e310. DOI: 10.1038/bcj.2015.34.
22. Suzuki K. Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. *Clin. Exp. Nephrol.* 2012; 16 (5): 659–671. DOI: 10.1007/s10157-012-0684-5.
23. Ramirez-Alvarado M., Ward C.J., Huang B.Q. et al. Differences in immunoglobulin light chain species found in urinary exosomes in light chain amyloidosis (AL). *PLoS One.* 2012; 7 (6): e38061. DOI: 10.1371/journal.pone.0038061.
24. Comenzo R.L., Zhang Y., Martinez C. et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell

- burden. *Blood*. 2001; 98 (3): 714–720. DOI: 10.1182/blood.v98.3.714.
25. Perfetti V., Casarini S., Palladini G. et al. Analysis of V λ -J λ expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (λ III) as a new amyloid-associated germline gene segment. *Blood*. 2002; 100 (3): 948–953. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0114.
26. Real de Asúa D., Costa R., Galván J.M. et al. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 369–377. DOI: 10.2147/CLEP.S39981.
27. Utz J.P., Swensen, S.J., Gertz M.A. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann. Inter. Med.* 1996; 124 (4): 407–413.
28. Gillmore J.D., Hawkins P.N. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax*. 1999; 54 (5): 444–451.
29. Kunze W.P. Senile pulmonary amyloidosis. *Pathol. Res. Pract.* 1979; 164 (4): 413–422.
30. Khoo A., Colby T.V. Amyloidosis of the lung. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017; 141 (2): 247–254. DOI: 10.5858/arpa.2016-0102-ra.
31. Pitz M.W., Gibson I.W., Johnston J.B. Isolated pulmonary amyloidosis: Case report and review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2006; 81 (3): 212–213. DOI: 10.1002/ajh.20518.
32. Grogg K.L., Aubry M.C., Vrana J.A. et al. Nodular pulmonary amyloidosis is characterized by localized immunoglobulin deposition and is frequently associated with an indolent B-cell lymphoproliferative disorder. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (3): 406–412. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318272fe19.
33. Wang Q., Chen H., Wang S. Laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a case report and review of literature. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (10): 7088–7093.
34. Geusens E.A., Verschakelen J.A., Bogaert J.G. Primary pulmonary amyloidosis as a cause of interlobular septal thickening. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168: 116–117.
35. Vieira I.G., Marchiori E., Zanetti G. et al. Pulmonary amyloidosis with calcified nodules and masses—a six-year computed tomography follow-up: a case report. *Cases J.* 2009; 2 (1): 6540. DOI: 10.4076/1757-1626-2-6540.
36. Bril A.K., Woelke K., Schädlich R. et al. Tracheobronchial amyloidosis bronchoscopic diagnosis and therapy of an uncommon disease: a case report. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58 (Suppl. 5, Pt 1): 51–55.
37. Kırbaş G., Dağlı C.E., Tannıkulu A.Ç. et al. Unusual combination of tracheobronchopatia osteochondroplastica and AA amyloidosis. *Yonsei Med. J.* 2009; 50 (5): 721–724. DOI: 10.3349/ymj.2009.50.5.721.
38. Naef A.P., Savary M., Grüneck J.S. et al. Amyloid pseudotumor treated by tracheal resection. *Ann. Thorac. Surg.* 1977; 23 (6): 578–581.
39. Berk J.L., O'Regan A., Skinner M. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 23 (2): 155–165. DOI: 10.1055/s-2002-25304.
40. Road J.D., Jacques J., Sparling J.R. Diffuse alveolar septal amyloidosis presenting with recurrent hemoptysis and medial dissection of pulmonary arteries. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (6): 1368–1370.
41. Streefen E.A., de la Monte S.M., Kennedy T.P. Amyloid infiltration of the diaphragm as a cause of respiratory failure. *Chest*. 1986; 89 (5): 760–762.
42. Chu H., Zhao L., Zhang Z. et al. Clinical characteristics of amyloidosis with isolated respiratory system involvement: a review of 13 cases. *Ann. Thorac. Med.* 2012; 7 (4): 243–249. DOI: 10.4103/1817-1737.102186.
43. Howie A.J., Owen-Casey M.P. Discrepancies between descriptions and illustrations of colours in Congo red-stained amyloid, and explanation of discrepant colours. *Amyloid*. 2010; 17 (3–4): 109–117. DOI: 10.3109/13506129.2010.527448.

Received December 07, 2017

Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее

С.Н.Авдеев^{1, 8}, З.Р.Айсанов², А.С.Белевский², А.М.Кулбаисов³, О.М.Курбачева⁴, И.В.Лещенко⁵, Н.М.Ненашева⁶, Р.С.Фассахов⁷

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 3 – Государственное автономное учреждение здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница № 2»: 460000, Оренбург, ул. Невельская, 24;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 7 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Кулбаисов Амиржан Магажанович – к. м. н., заведующий пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница № 2»; тел.: (3532) 31-04-87; e-mail: kul60@yandex.ru

Курбачева Оксана Михайловна – д. м. н., профессор, заведующий отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Фассахов Рустем Салахович – д. м. н., профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; тел.: (9872) 96-19-28; e-mail: farrus@mail.ru

Резюме

При легком течении бронхиальной астмы (БА) часто отмечается недостаточно серьезное отношение врачей и больных к указанному заболеванию по причине редких и не причиняющих особых неудобств клинических проявлений. При БА легкой степени вероятность тяжелых обострений вплоть до астматического статуса врачами недооценивается, а у пациентов часто отмечается очень низкая приверженность назначенному лечению. Также существуют проблемы своевременного выявления, правильной диагностики и подбора адекватной терапии БА врачами первичного звена, к которым в первую очередь обращаются такие больные. Парадокс БА, лечение хронического воспалительного заболевания короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) приводит к чрезмерной зависимости от скоропомощных препаратов и недостаточной приверженности поддерживающей противовоспалительной терапии, что может явиться причиной обострений и летального исхода у пациентов с БА легкой степени. При этом лечение КДБА в виде монотерапии следует ограничить. Для улучшения диагностики и лечения БА необходимо создание доступных и удобных в реальной практике вопросников, алгоритмов и схем терапии, прежде всего для врачей первичного звена. Изменению парадигмы в лечении больных легкой БА по влиянию на риск обострения, контроль над симптомами БА, степень воспаления дыхательных путей и экономическую эффективность будет способствовать положительные результаты исследований применения комбинации препаратов будесонид / формотерол Турбухалер® в новом режиме по требованию.

Ключевые слова: бронхиальная астма легкой степени, ингаляционные глюкокортикостероиды, короткодействующие бронходилататоры, комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -агонистами по требованию, будесонид / формотерол.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Кулбаисов А.М., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 84–95. DOI: 10.18093 / 0869-0189-2018-28-1-84-95

Mild bronchial asthma: the present and the future

Sergey N. Avdeev^{1, 8}, Zaurbek R. Aisanov², Andrey S. Belevskiy², Amirzhan M. Kulbaisov³, Oksana M. Kurbacheva⁴, Igor' V. Leshchenko⁵, Natal'ya M. Nenasheva⁶, Rustem S. Fassakhov⁷

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

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

3 – Orenburg State Regional Teaching Hospital No.2: ul. Nevel'skaya 24, Orenburg, 460000, Russia;

4 – Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115478, Russia;

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

6 – Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;

7 – Kazan (Privolzhskiy) Federal University: ul. Kremlevskaya 18, Kazan', 420008, Russia;

8 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 11568, Russia

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmoba@yandex.ru

Amirzhan M. Kulbaisov, Candidate of Medicine, Head of Pulmonology Department, Orenburg State Regional Teaching Hospital No.2; tel.: (3532) 31-04-87; e-mail: kul60@yandex.ru

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 673-69-82; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Academic Advisor of "Novaya bol'nitsa" clinical association; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Rustem S. Fassakhov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Basic Clinical Medicine, Kazan' (Privolzhskiy) Federal University; tel.: (9872) 96-19-28; e-mail: farrus@mail.ru

Abstract

Mild asthma is characterized by infrequent and slight clinical manifestations and, therefore, is paid lack of attention both from patients and physicians. Physicians tend to underestimate risk of severe exacerbations including asthmatic status in patients with mild asthma. Patients with mild asthma are often poorly adherent to treatment. Also, certain difficulties are related to timely and correct diagnosis and the choice of the optimal treatment by primary care physicians who are first physicians encountering such patients. The paradoxus of asthma and use of short-acting β_2 -agonists (SABA) to treat chronic airway inflammation lead to excessive dependence on rescue inhalers and insufficient adherence to maintenance anti-inflammatory therapy. This could trigger acute exacerbations and even fatal outcomes in patients with mild asthma. Therefore, SABA monotherapy has to be limited. Easy-to-use questionnaires, algorithms and treatment protocols accessible for primary care physicians could improve detection of mild asthma. Favorable results of clinical trials on as-needed use of budesonide/formoterol Turbuhaler[®] could change the management paradigm for mild asthma regarding risk of exacerbations, control of asthma symptoms, airway inflammation, and cost-efficacy.

Key words: mild asthma, inhaled corticosteroids, short-acting β_2 -agonists, as-needed use of inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist combination, budesonide/formoterol.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. Kulbaisov, A.M., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S. Mild bronchial asthma: the present and the future. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 84–95 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95

Распространенность и бремя легкой бронхиальной астмы

По данным зарубежных исследований, доля больных легкой бронхиальной астмой (БА) составляет примерно 50–70 % в общей популяции пациентов с БА [1]. Данные по распространенности легкой БА в России крайне ограничены. По результатам исследования НИКА, пациенты с легкой БА составляют примерно 17 %, тем не менее очевидно, что таких больных гораздо больше [2]. Если оценивать число больных легкой БА по объему получаемой терапии, то по результатам того же исследования НИКА, число получавших лечение короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) или ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) составило 32 %. Возможно, эта цифра более реально отражает число больных легкой БА. По данным Медицинского информа-

ционно-аналитического центра (МИАЦ, 2014), в Оренбургской области зарегистрированы 14 212 больных БА, из них 10 223 (72 %) наблюдаются диспансерно [3]. Согласно данным анализа больных БА ($n = 7\,373$), получающих льготное лекарственное обеспечение, лица с БА легкой степени составили около 17 %, со среднетяжелой БА – 33 %, тяжелая степень установлена у 50 %. Кто же те оставшиеся 28 % пациентов, которые не были включены в анализ? Скорее всего, это большинство больных легкой БА, особенно интермиттирующего течения, которые не считают нужным регулярно обращаться за медицинской помощью и ограничиваются эпизодическим применением КДБА. Возможно, в эту группу вошли лица, которым диагноз был поставлен оши-

бочно. В клинико-эпидемиологическом исследовании, проведенном в Екатеринбурге (1998), показано, что распространенность БА среди населения в возрасте 18–64 лет составляет 6,2 %, при своевременной выявляемости больные легкой БА составят 57,2 %, а среднетяжелой и тяжелой БА – 30,3 и 12,5 % соответственно [4]. Отталкиваясь от представленных данных, доля легкой БА в России, возможно, достигает 50–60 % общего числа больных БА; вероятно, большинство из них – это те, кто редко обращается к врачу по поводу своего заболевания, по крайней мере до момента его ухудшения.

Что касается уровня контроля над БА легкой степени в России, то по данным исследования НИКА, контролируемая БА отмечается только в 39 % случаев. По данным недавнего исследования [5] с участием больных БА легкой степени из Китая, Франции, Италии, Японии, Испании, Великобритании и США показано, что в 25,3 % случаев показатели Теста по контролю над астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) составили < 20 баллов, ночные симптомы отмечены у 40,6 % пациентов, обострения, требующие госпитализации в течение года, – у 19 %, что указывает на недостаточный контроль над заболеванием. Если обратиться к отчету *National Review of Asthma Deaths* (NRAD), в котором представлены сведения по смертности от БА в Великобритании за период с февраля 2012 по январь 2013 г., то у 9 % умерших отмечалась легкая БА [6]. Важно отметить, что проблемы контроля над БА, в т. ч. легкой степени, в целом связаны с низкой приверженностью больных терапии [7]. Говоря о стоимости лечения БА легкого течения, то, как ни парадоксально, необходимо отметить, что она не так уж незначительна и по оценке западных специалистов составляет примерно 20 % всех расходов на БА [8, 9].

Диагностика легкой бронхиальной астмы

Проблема диагностики легкой БА заключается, в первую очередь, в том, что такие больные, как правило, не появляются в поле зрения врачей, пока их состояние не начнет ухудшаться и респираторные симптомы (приступы удушья, приступообразный кашель, ощущение хрипов в грудной клетке, затрудненное дыхание и т. д.) не станут более выраженными. Нередко пациенты попадают к врачу в стадии обострения заболевания или когда БА легкой степени становится среднетяжелой или тяжелой.

Проблемы диагностики легкой БА связаны со сложностью диагностики БА в принципе, т. к. врачу необходимо исключить целый ряд заболеваний, которые могут протекать с симптомами, сходными с БА, причем это касается как отсутствия, так и наличия бронхиальной обструкции, связанной прежде всего с заболеваниями органов дыхания – хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), острым и хроническим бронхитом, синдромом постназального затека, бронхоэктазами и т. д. [10]. Больные впервые обращаются с респираторными жалобами, как правило, к врачам первичного звена – педиат-

рам, терапевтам или врачам общей практики, которые не имеют достаточно времени на прием пациента, а ограниченный ресурс специалистов – пульмонологов и аллергологов – в Российской Федерации приводит к отсроченному диагнозу БА. Недостаточный уровень знаний и опыта в диагностике БА приводит к тому, что врачи первичного звена либо ставят диагноз БА там, где его нет, что приводит к гипердиагностике, либо другой диагноз, что ведет к гиподиагностике БА. Это подтверждает недавний обзор статей по диагностике БА врачами первичного звена [11]. В итальянском исследовании [12] проведен анализ амбулаторных карт больных, которым был поставлен диагноз, отличный от БА (ХОБЛ, ринит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронические инфекции верхних дыхательных путей и т. д.) и назначено лечение иГКС врачами общей практики. На последующем визите к врачу эти пациенты заполнили валидизированный вопросник *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), который с высокой вероятностью позволяет заподозрить БА; при этом БА оказалась вероятной в 33,2 % случаев [12].

Гиподиагностика БА представляет серьезные риски для больного. Если БА не распознана или пациенту вместо БА ставится другой диагноз, возникает проблема с отсутствием необходимой терапии, при этом риск обострений и смертности от БА повышается [13]. При правильной постановке диагноза БА следующей проблемой становится адекватная фармакотерапия. В голландском исследовании показано, что пульмонологи скорректировали лечение у 74 % больных, которые были направлены к ним врачами первичного звена для подтверждения диагноза БА, при этом в 10 % случаев фармакотерапия была начата именно пульмонологами. Одним из наиболее частых советов пульмонологов было увеличение объема лечения согласно принятой ступенчатой схеме терапии [14]. Что же в России? При ретроспективном анализе медикаментозной терапии больных БА в Оренбургской области (2014) отмечается неадекватная фармакотерапия, проводимая врачами первичного звена с тенденцией к преобладанию назначений препаратов скорой помощи и для лечения сопутствующих заболеваний. Врачи-пульмонологи назначают преимущественно (57,6 % случаев) фиксированные комбинации иГКС / длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) [3]. Возможно, преобладание назначения скоромощных препаратов связано со ступенчатой схемой терапии, которая может быть не всегда понятной для врачей первичного звена и может привести к лечению БА любой степени тяжести с 1-й ступени терапии, которая предполагает назначение КДБА [15]. Изменить данную ситуацию может разработка алгоритма лечения больного БА по примеру клинических рекомендаций по ХОБЛ [16].

Таким образом, при первичном обращении пациента с респираторными жалобами и подозрением на БА тяжесть заболевания определить сложно и это не является первостепенной задачей. Врач первичного

звена, по крайней мере, должен заподозрить БА и начать действовать в направлении корректной диагностики. Для улучшения уровня диагностики БА врачами первичного звена необходимо разработать алгоритм или вопросник, удобный в практике врача. Возможно, описание типичных портретов БА или сценариев развития заболевания позволит как минимум заподозрить БА у больного. Следующим этапом должно быть определение степени тяжести симптомов БА для подбора терапии и соответствующих доз препаратов. Диагноз легкая БА может быть установлен только при достижении контроля над заболеванием минимум через 3–6 мес. согласно получаемому объему терапии, которая позволяет контролировать БА [9].

Проблемы чрезмерного использования короткодействующих β_2 -агонистов и низкой приверженности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами

На сегодняшний день основными препаратами для лечения легкой БА являются КДБА, иГКС и антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Закономерно, что безальтернативное применение КДБА как скоромоющих препаратов для больных интермиттирующей БА (1-я ступень) приводит к зависимости этих пациентов от КДБА, которая сопровождается больно-го в дальнейшем. Частота использования КДБА является одним из критериев текущего контроля над БА по опроснику *Global Initiative for Asthma* (GINA). Кроме текущего контроля, необходимо оценивать факторы риска обострений. В рекомендациях GINA отмечено, что одним из факторов риска обострений является чрезмерное использование КДБА. С одной стороны, врач дает инструкцию пациенту всегда иметь с собой ингалятор с КДБА, а с другой – это является фактором риска неблагоприятного течения БА, если пациент использует > 1 баллончика в месяц [15]. На 3–5-й ступенях терапии БА есть альтернатива КДБА в виде фиксированной комбинации иГКС / формотерол, которая в режиме единого ингалятора доказала большую эффективность, чем иГКС / ДДБА + КДБА [17].

В российском исследовании [18] с участием больных БА ($n = 2311$), среди которых у 88 % был диагностирован аллергический ринит, монотерапию КДБА получали 10 % пациентов; лекарственная терапия, не соответствующая международным и национальным рекомендациям, проводилась в 27 % случаев БА и у 41 % пациентов с аллергическим ринитом. Согласно недавно опубликованным данным исследования EUCAN показано, что примерно 50 % опрошенных используют скоромоющие препараты каждый день, что соответствует частоте проявления дневных симптомов [19]. Примечательно, что даже те пациенты, у которых симптомы БА отмечались 2 раза в неделю или реже, все равно использовали КДБА каждый день, т. е. частота симптомов и применение скоромоющих препаратов никак не соответствуют друг другу.

Если обратиться к тому же отчету NRAD по смертности, то 40 % больных получили ≥ 12 ингаляторов КДБА за предшествующий год, что явно указывает на отсутствие контроля над БА (рис. 1). В то же время 38 % больных получили < 4 ингаляторов иГКС за тот же период [5], что свидетельствует о неадекватной противовоспалительной терапии БА. Необходимо отметить, что регулярное применение КДБА в отсутствие иГКС приводит к ухудшению симптомов БА [20], усугублению воспаления в слизистой дыхательных путей (удвоение уровня эозинофилов мокроты) [21], увеличению бронхиальной гиперреактивности к прямым и косвенным стимулам [22, 23], специфической бронхиальной гиперреактивности к аллергенам и усугублению поздней фазы аллергического воспаления [24], снижению чувствительности β_2 -адренорецепторов, приводящей к развитию тахифилаксии и требующей еще больших доз КДБА [25].

Почему пациенты избыточно применяют КДБА? Это происходит по следующим причинам:

- они следуют инструкциям врачей («всегда носить ингалятор с КДБА с собой и применять в случае затрудненного дыхания»);
- врачи следуют международным и национальным руководствам, в которых КДБА – первостепенные препараты для купирования симптомов БА, начиная с 1-й ступени терапии;
- пациенты получают быстрое облегчение дыхания после применения КДБА, что дает им ощущение контроля над болезнью;
- КДБА не нужно применять регулярно, что также удобно для пациентов;
- КДБА дешевы и доступны;
- пациенты считают КДБА безопасными («не гормоны»);
- многие пациенты применяют КДБА не по назначению, ибо респираторные симптомы неспецифичны (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, ГЭРБ, дисфункция голосовых связок, психосоматические ситуации и др.).

Для предотвращения избыточного применения КДБА возможно применение следующих стратегий:

- не назначать КДБА без иГКС при БА!
- изменить руководства по лечению БА, оставив КДБА только для терапии обострений;
- выявлять и лечить коморбидные заболевания;

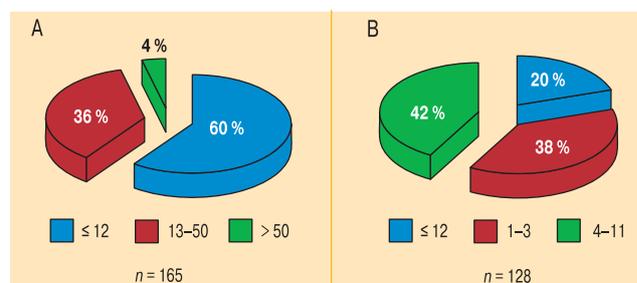


Рис. 1. Число использованных ингаляторов в год у умерших пациентов ($n = 195$) согласно отчету NRAD о смертности (Великобритания): А – короткодействующих β_2 -агонистов, В – ингаляционных глюкокортикостероидов

Figure 1. A review of cases of asthma with fatal outcomes in Great Britain ($n = 195$). Number of packs per a year: A, short-acting β_2 -agonists; B, inhaled corticosteroids

- для пациентов, склонных к избыточному применению КДБА:
 - выяснить причину избыточного применения КДБА и объяснить их нежелательные эффекты;
 - исследовать функцию легких с тестом на обратимость обструкции и ответом на КДБА;
 - в случае недостаточного ответа рассмотреть назначение КДБА / короткодействующего антихолинергического препарата;
 - пересмотреть контролируемую терапию;
 - рассмотреть режим единого ингалятора.

Второй важный момент в контроле БА — неадекватная терапия иГКС, которые совершили революцию в терапии БА, существенно снизив частоту тяжелых обострений и смертность от БА [26]. В многочисленных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях показано, что низкие дозы иГКС на 50 % снижают риск тяжелых обострений БА у пациентов с недавно диагностированной БА [27], даже у пациентов с симптомами БА ≤ 1 раза в неделю [28]. В исследованиях «случай—контроль» среди большой популяции пациентов с БА (дети и взрослые) показано, что низкие дозы иГКС (около 100 мкг / день) наполовину уменьшают риск смерти от БА [29]. В исследованиях с применением специфического бронхопровокационного теста с аллергеном продемонстрировано, что при 1–2-недельной терапии низкими дозами иГКС редуцируются ранняя и поздняя фазы ответа на аллерген [30, 31]. Также установлено, что при терапии иГКС сохраняется функция легких. Так, в Копенгагенском исследовании (*The Copenhagen City Heart Study*) из 10 127 участников 234 пациента страдали БА, из них 190 не получали иГКС, а 44 получали иГКС в течение периода наблюдения с 1993 по 2003 гг. [32]. В течение этого периода по крайней мере дважды всем им было проведено исследование функции внешнего дыхания. Линейный регрессионный анализ использовался для измерения снижения легочной функции. Показано, что снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) значительно менее выражено у больных, получавших иГКС (25 мл в год), по сравнению с пациентами, не лечившимися иГКС (51 мл в год) ($p < 0,001$). Лечение иГКС было связано с улучшением функции легких, независимо от пола пациента и статуса курения. Разница в ОФВ₁, наблюдаемая у леченных иГКС и нелеченных пациентов с БА была статистически и клинически значимой.

Важным фактором эффективного лечения БА является приверженность терапии иГКС. Если пациент привержен терапии, у него существенно реже отмечаются обострения и нет необходимости назначения системных ГКС (сГКС), лучше функция легких [33]. При отсутствии симптомов БА, к сожалению, больные прекращают регулярный прием ингаляционных препаратов. Это приводит к низкому уровню контроля над БА [34], высокому риску госпитализаций [35], повышению риска смертельного исхода [5], снижению функции легких [36], абсентеизму, презентеизму [37], обострениям во время беременности и т. д. [38].

Каковы причины низкой приверженности иГКС у пациентов с легкой БА?

- редкие и легкие симптомы;
- непонимание причин (отсутствие мотивации) для постоянного применения препаратов;
- быстрый эффект от КДБА;
- отсутствие затруднения дыхания и нарушения самочувствия между симптомами;
- низкая информированность больных БА о заболевании и методах его лечения;
- недостаточные знания врачей первичного звена о контролирующей терапии БА, в частности об иГКС, иГКС / ДДБА, в т. ч. — стероидофобия среди педиатров и врачей первичного звена;
- страх привыкания и побочных эффектов стероидов;
- отсутствие видимого быстрого эффекта от иГКС;
- вариабельное течение БА и развитие спонтанного улучшения и даже ремиссии;
- отсроченные, т. е. неявные последствия неадекватной терапии иГКС;
- стоимость.

Возможные стратегии повышения приверженности иГКС при БА:

- повышение уровня информированности пациентов;
- повышение знания врачей первичного звена о поддерживающей терапии БА;
- применение иГКС и иГКС / ДДБА с возможностью однократного назначения в день;
- применение режима иГКС / быстродействующий β_2 -агонист в ответ на симптомы БА (по потребности), повышающий приверженность лечению иГКС;
- решение о назначении поддерживающего препарата должно приниматься врачом совместно с пациентом и после согласия пациента;
- назначение препаратов со счетчиком доз, в будущем — с активным напоминанием о пропущенных дозах;
- назначение препаратов из льготного списка или доступные по цене, если они не входят в льготный список, разъяснение больному необходимости применения противовоспалительных препаратов.

Предпосылки комбинированной противовоспалительной терапии по потребности

В основе любой БА лежит воспаление. Даже у пациентов с абсолютным отсутствием симптомов заболевания имеются признаки субклинического воспаления. В исследовании *M.E. Boulay et al.* [39] показано расхождение между клиническими, физиологическими и воспалительными индикаторами контроля над БА у лиц с легкой БА, которые не получают иГКС. При наличии клинического и функционального контроля над БА воспаление в бронхах все же сохраняется. В недавно опубликованной дискуссионной статье известные эксперты по БА выносят на обсуждение т. н. парадоксы БА [40]. В частности в международных рекомендациях на 1-й ступени

Парадокс	Описание
1	На 1-й ступени лечения рекомендуются только КДБА, несмотря на то, что БА является хроническим воспалительным заболеванием, и воспаление только усиливается во время обострений.
2	На 1-й ступени терапии пациенту предоставлена самостоятельность в лечении и считается допустимым лечение по потребности для контроля над симптомами, в то время как на более высоких ступенях терапии предполагается использование фиксированных доз.
3	В рекомендациях существует переключение с 1-й ступени – приема КДБА по потребности – на 2-ю ступень – регулярный прием фиксированных доз иГКС и снижение использования КДБА. Терапия иГКС, оказывающая влияние на воспаление в бронхах, для пациента не та, от которой он испытывает облегчение (КДБА) и от которой теперь ему предлагают воздержаться.
4	В разделах рекомендаций, касающихся использования КДБА и ДДБА, как правило, сообщается, что монотерапия КДБА является безопасной, а монотерапия ДДБА – небезопасной.
5	Существует расхождение между пониманием самим пациентом, что такое «контроль над БА», и частотой и тяжестью симптомов.

Рис. 2. Парадоксы лечения бронхиальной астмы: барьеры к контролю над бронхиальной астмой. Адаптировано из [40]

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты. Figure 2. Paradoxes in therapy of bronchial asthma: difficulties to achieve asthma control. Adopted from [40]

фармакотерапии БА рекомендована монотерапия КДБА, хотя известно, что даже при легкой БА уже присутствует воспаление (рис. 2). Кроме этого, считается допустимой самостоятельная терапия КДБА по потребности при возникновении симптомов, а в дальнейшем при ухудшении течения БА такой режим вдруг становится недопустимым. Пациенту теперь говорят, что необходимо ограничить прием КДБА и следует каждый день принимать иГКС вне зависимости от выраженности симптомов. Возникает другой парадокс – пациенты уже привыкают принимать КДБА при необходимости, т. к. получают быстрое облегчение симптомов, в отличие от иГКС, которые теперь необходимо принимать регулярно, но эффект при этом наступает только через некоторое время. И такая приверженность КДБА сохраняется у пациента на всю жизнь.

Эффективность иГКС при легкой БА доказана результатами многочисленных исследований. Самым длительным исследованием применения иГКС при легкой БА является исследование START, в котором

показано улучшение функции легких и уменьшение обострений при длительном приеме будесонида [41]. Тем не менее огромной проблемой в лечении БА является низкий комплаенс. По данным исследования [42], в течение всего периода лечения рекомендациям врача следуют всего 23 % больных, 30 % соблюдают рекомендации только при ухудшении, а 47 % вообще не следуют врачебным рекомендациям. Возможно, те схемы применения иГКС при легкой БА, которые существуют в настоящее время, в реальной жизни малопригодны.

Группа экспертов, анализировавших парадоксы БА, вынесли на обсуждение возможную модель непрерывного лечения (рис. 3). В данном случае предполагается, что пациенту будет рекомендовано использовать комбинации иГКС / быстродействующие β_2 -агонисты по мере возникновения симптомов БА на самых ранних стадиях с возможным дальнейшим увеличением объема терапии при утяжелении симптомов БА. Предпосылки использования иГКС-содержащих препаратов в режиме при-

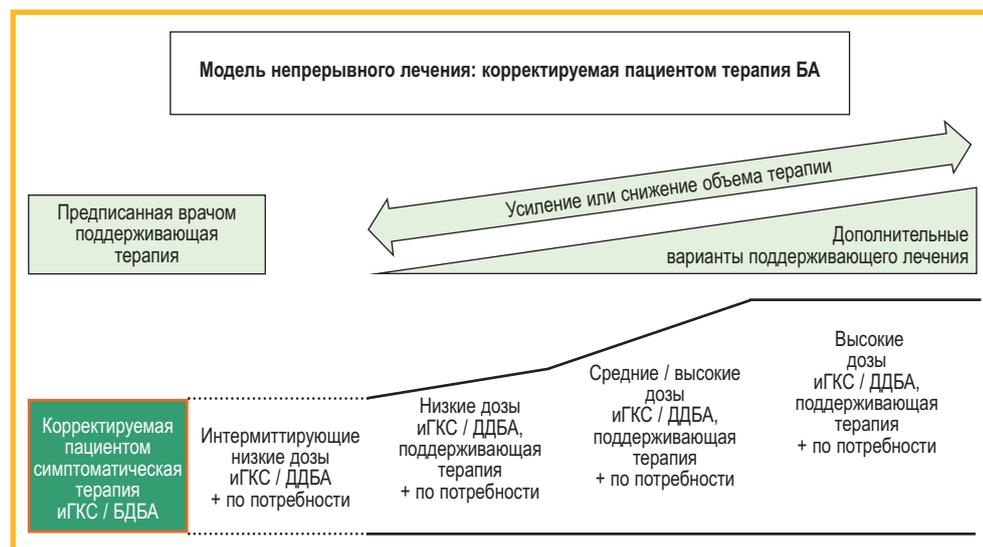


Рис. 3. Потенциальная модель непрерывного лечения: корректируемая пациентом терапия бронхиальной астмы [40]

Примечание: БА – бронхиальная астма; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БДБА – быстродействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

Figure 3. A potential model of permanent course. Therapy of asthma is corrected by the patient [40]

ема по потребности понятны. На сегодняшний день в России зарегистрирована комбинация беклометазон / сальбутамол (БДП / САЛБ) с показанием приема по потребности. Доказательная база данной комбинации основана на единственном исследовании BEST, в котором сравнивалась комбинация БДП / САЛБ с монотерапией сальбутамолом и регулярным назначением беклометазона. В итоге показан сопоставимый контроль над легкой БА при применении фиксированной комбинации БДП / САЛБ и монотерапии БДП, но нагрузка ГКС оказалась в 4 раза меньше, чем при регулярной терапии БДП [43]. Несмотря на то, что исследование проводилось в 2007 г., комбинация БДП / САЛБ зарегистрирована только в ограниченном числе стран, а в России препарат получил одобрение только 2 года назад [44]. Возможно, причина в том, что комбинация короткодействующего бронхолитического препарата и иГКС непривычна к применению в реальной практике.

Хорошо изученной и традиционно применяемой стратегией лечения БА является регулярная поддерживающая терапия комбинациями иГКС / ДДБА при среднетяжелой и тяжелой БА, а наиболее эффективным режимом лечения является применение одной и той же фиксированной комбинации иГКС / формотерол – и для регулярной, и для симптоматической терапии – т. н. режим единого ингалятора, который был впервые зарегистрирован для препарата будесонид / формотерол (БУД / ФОР) Турбухалер®. При данном подходе эффективно снижается риск тяжелых обострений у взрослых и подростков [45–48]. Необходимо отметить, что режим единого ингалятора для БУД / ФОР зарегистрирован для применения у подростков с 12 лет в России с 31.03.17¹. По результатам исследования комбинации БУД / ФОР Турбухалер® по потребности показано более эффективное уменьшение воспаления при легкой БА, чем при использовании только формотерола по критерию снижения уровня экспираторной фракции оксида азота (FeNO) [49]. В исследовании *A.Papi et al.* [50] сделана попытка показать, что прием БУД / ФОР по потребности при среднетяжелой БА сопоставим по эффективности с регулярным приемом той же комбинации. Эффективность оценивалась по комбинированной конечной точке – время до 1-го случая неэффективности терапии. Неэффективность терапии определялась как возникновение одного из следующих случаев из-за ухудшения БА:

- госпитализация;
- незапланированный визит к врачу;
- прием сГКС или иГКС;
- 2 ночных пробуждения в течение 2 последовательных дней;
- ≥ 4 дополнительных ингаляций по потребности по сравнению с исходным уровнем в течение 2 последовательных дней;

- отказ пациента продолжать участие в исследовании из-за неудовлетворенности лечением или если лечение было остановлено врачом по соображениям безопасности.

Существенная разница между группами отмечена в частоте ночных пробуждений: 82 (21 %) эпизода у больных, получавших БУД / ФОР по потребности vs 44 (10 %) эпизода у получавших постоянную терапию БУД / ФОР ($p < 0,0001$). Кроме этого, у лиц, леченных БУД / ФОР в режиме по потребности отмечался более короткий период до ухудшения БА. Поэтому несмотря на небольшую разницу между группами, исследователями сделан вывод о меньшей эффективности у больных среднетяжелой БА комбинации БУД / ФОР в режиме по потребности по сравнению с постоянной терапией БУД / ФОР.

Программа исследований SYGMA. Исследования NovelSTART и PRACTICAL. Дизайн исследований

Исследовательская программа SYGMA (*The Symbicort Given as needed in Mild Asthma*) запланирована на основании предварительных данных исследований по эффективности БУД / ФОР при легкой БА. Программа SYGMA компании «Астра Зенека» состоит из 2 завершенных (2017) 52-недельных исследований III фазы SYGMA-1 (NCT02149199) и SYGMA-2 (NCT02224157) и направлена на оценку эффективности и безопасности приема БУД / ФОР Турбухалер® в режиме по требованию у пациентов с легкой БА. Исследования были двойные слепые рандомизированные многоцентровые в параллельных группах с вводным периодом 2–4 нед. [51]. В исследования SYGMA были включены > 12 тыс. пациентов в возрасте не моложе 12 лет с документированным (как минимум за 6 мес. до включения) и подтвержденным клиническим диагнозом БА, хорошо контролируемой либо на низких дозах иГКС при приеме антагонистов лейкотриеновых рецепторов и КДБА в режиме по требованию, либо неконтролируемой при приеме только КДБА по требованию. В российских центрах включены больные легкой БА ($n > 100$)².

Основной целью исследования SYGMA-1 являлась демонстрация превосходства приема БУД / ФОР 160 / 4,5 мкг по требованию по сравнению с короткодействующим бронхолитическим препаратом тербуталин Турбухалер® 0,4 мг по требованию для контроля над БА, которая измеряется количеством хорошо контролируемых недель БА. Вторичная цель заключалась в оценке сопоставимой эффективности БУД / ФОР по требованию и будесонид Турбухалер® 200 мкг 2 раза в день + тербуталин Турбухалер® 0,4 мг по требованию. Основная цель исследования SYGMA-2 заключалась в том, чтобы продемонстрировать, что БУД / ФОР 160 / 4,5 мкг по

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер 80 / 4,5 и 160 / 4,5 мкг / доза (порошок для ингаляций дозированный) с учетом изменений № 1–6. Регистрационное удостоверение от 28.09.11 № П 013167/01 (переоформлено 31.03.17).

² SYGMA 1 and 2 (https://www.astrazeneca.ru/astrazeneca_in_russia/research.html)

требованию так же эффективен, как и будесонид Турбухалер® 200 мкг 2 раза в день + тербуталин Турбухалер® 0,4 мг по требованию в отношении снижения частоты тяжелых обострений БА [51].

В продолжение исследований возможности применения фиксированных комбинаций БУД / ФОР по требованию при легкой БА группой международных экспертов инициированы независимые исследования NovelSTART и PRACTICAL. В исследовании NovelSTART фактически идет зеркальное отражение дизайна SYGMA-1, те же 3 группы сравнения: БУД / ФОР по требованию, регулярный прием будесонида + салбутамол по требованию и прием салбутамола по требованию; только в отличие от исследования SYGMA-1, исследование NovelSTART является открытым рандомизированным многоцентровым с прагматичным дизайном с широкими критериями включения, что позволило приблизить исследование к реальной клинической практике. В исследование включаются больные легкой БА, использующие только КДБА. Эффективность лечения будет оцениваться по частоте обострений на 1 пациента в год. Обострением считаются случаи, когда пациент обращается за неотложной помощью или госпитализируется, если принимает сГКС или большое количество КДБА (> 16 ингаляций) или БУД / ФОР (> 8 ингаляций в сутки). В данном исследовании для выяснения специфических характеристик пациентов, которым такая терапия больше всего подходит, также будут анализироваться биомаркеры, к примеру, профиль Th2-клеток, уровень периостина [52].

С целью исследования эффективности и безопасности БУД / ФОР в качестве терапии по потребности у более широкой популяции пациентов с легкой БА, для которых в настоящее время рекомендован регулярный прием иГКС, начато открытое мультицентровое в параллельных группах исследование PRACTICAL (*Personalised Asthma Combination Therapy with an Inhaled Corticosteroid And fast-onset Long-acting beta-agonist*), финансируемое правительством Новой Зеландии [53]. В исследовании сравниваются 2 группы – БУД / ФОР Турбухалер® 200 / 6 мкг по требованию и будесонид Турбухалер® 200 мкг 2 раза в день + тербуталин Турбухалер® 250 мкг 2 раза в день по требованию, что является отражением SYGMA-2, только в реальной клинической практике. В исследование включены больные легкой БА ($n = 890$), которые могли ранее пользоваться иГКС. Первичной конечной точкой является частота тяжелых обострений БА по следующим критериям: прием сГКС, обращение за неотложной помощью, госпитализация. Как и в исследовании NovelSTART, будет проведен анализ биомаркеров. В этом исследовании будет также проведен дополнительный анализ пациентов ($n = 110$), которые проходят электронное мониторинг частоты использования ингаляторов, как в исследовании SYGMA. Данный анализ позволит оценить среднесуточные дозы приема иГКС, частоту скоропомощного приема препаратов и т. д. Также важным будет проведение анализа фармакоэкономической эффективности лечения фиксированной комбинацией по потребности, которое запланировано в исследовании PRACTICAL.

рованной комбинацией по потребности, которое запланировано в исследовании PRACTICAL.

Заключение

Несмотря на то, что БА легкой степени не считается большой проблемой для врача и пациента, в реальной практике нередко встречаются случаи тяжелого обострения и астматического статуса, возникающие у пациентов с БА легкой степени из-за редких обращений к врачу и низкой приверженности назначенному лечению. Больные БА легкой степени предпочитают терапию по потребности в ответ на симптомы, и этот фактор необходимо учесть в рекомендациях и при общении с пациентом. Британские коллеги (2016) весьма обоснованно исключили монотерапию КДБА из своих рекомендаций после тщательного анализа смертельных случаев. Если у пациента имеется диагноз БА, то он всегда должен получать противовоспалительную терапию иГКС в необходимой суточной дозе. Необходимо ограничить лечение больных БА КДБА в виде монотерапии. Важно учесть, что больной БА впервые обращается к врачу в период ухудшения / обострения, при этом необходимо подбирать соответствующий объем стартовой терапии. Положительные данные представленных исследований нового режима использования БУД / ФОР Турбухалер® у лиц с легкой БА по влиянию на контроль симптомов БА, риск и степень воспаления дыхательных путей и экономическую эффективность будут способствовать изменению парадигмы лечения пациентов с БА легкой степени, для которых в настоящее время рекомендуются либо КДБА по потребности с 1-й степени терапии, либо регулярное противовоспалительное лечение.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to this publication.

Литература

1. Dusser D., Montani D., Chanez P. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007; 62 (6): 591–604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
2. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
3. Кулбаисов А.М., Полумордвинцева Т.В., Жестков А.В. Фармакотерапия больных бронхиальной астмой: проблемы и возможные пути их решения. 2017. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10 (3): 18–23. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).18-23.
4. Лещенко И.В., Чирков В.И., Лившиц А.А. Эпидемиология бронхиальной астмы в крупном промышленном регионе. *Терапевтический архив*. 1998; 70 (12): 41–43.
5. Vo D., Small M. Disease burden of mild asthma: findings from a cross-sectional real-world survey. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1109–1127. DOI: 10.1007/s12325-017-0520-0.

6. Royal College of Physicians. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry report. London: RCP; 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills> [Accessed 09 January, 2018].
7. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
8. Sadatsafavi M., Lynd L., Marra C. et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can. Respir. J.* 2010; 17 (2): 74–80. DOI: 10.1155/2010/361071.
9. Nunes C., Pereira A.M., Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res. Pract.* 2017; 3: 1. DOI: 10.1186/s40733-016-0029-3.
10. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2016. Доступно по: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения: 09.01.18].
11. Jose B.P., Camargos P.A., Cruz Filho A.A., Correa R.A. Diagnostic accuracy of respiratory diseases in primary health units. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2014; 60, 599–612.
12. Magnoni M.S., Caminati M., Senna G. et al. Asthma under/misdiagnosis in primary care setting: an observational community-based study in Italy. *Clin. Mol. Allergy.* 2015; 13: 26. DOI: 10.1186/s12948-015-0032-x.
13. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full Report 2007. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.
14. Gillis R.M.E., van Litsenburg W., van Balkom R.H. et al. The contribution of an asthma diagnostic consultation service in obtaining an accurate asthma diagnosis for primary care patients: results of a real-life study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 35. DOI: 10.1038/s41533-017-0027-9.
15. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2017. Available at: <http://www.ginasthma.org/> [Accessed 09 January, 2018].
16. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
17. Loymans R.J., Gemperli A., Cohen J. et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *Br. Med. J.* 2014; 348: g3009. DOI: 10.1136/bmj.g3009.
18. Емельянов А.В., Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. и др. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты Российского многоцентрового исследования. *Российский аллергологический журнал.* 2012; (1): 29–36.
19. Ebmeier S., Thayabaran D., Braithwaite I. et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet.* 2017; 390 (10098): 935–945. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4.
20. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet.* 1990; 336 (8728): 1391–1396. DOI: 10.1016/0140-6736(90)93098-A.
21. Gauvreau G.M., Jordana M., Watson R.M. et al. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (6): 1738–1745. DOI: 10.1164/ajrccm.156.6.96-08042.
22. Aldridge R.E., Hancox R.J., Robin Taylor D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906052.
23. Cockcroft D.W., Swystun V.A., Bhagat R. Interaction of inhaled beta 2 agonist and inhaled corticosteroid on airway responsiveness to allergen and methacholine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (5, Pt 1): 1485–1489. DOI: 10.1164/ajrccm.152.5.7582281.
24. Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Swystun V.A., Bhagat R. Regular use of inhaled albuterol and the allergen-induced late asthmatic response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96 (1): 44–49. DOI: 10.1016/S0091-6749(95)70031-5.
25. Hancox R.J., Aldridge R.E., Cowan J.O. et al. Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (2): 283–287.
26. Haahtela T., Tuomisto L.E., Pietinalho A. et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax.* 2006; 61 (8): 663–670. DOI: 10.1136/thx.2005.055699.
27. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003; 361 (9363): 1071–1076. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
28. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet.* 2017; 389 (10065): 157–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
29. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 332–336. DOI: 10.1056/NEJM200008033430504.
30. Gauvreau G.M., Doctor J., Watson R.M. et al. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (5): 1267–1271. DOI: 10.1164/ajrccm.154.5.8912734.
31. Gauvreau G.M., Boulet L.P., Postma D.S. et al. Effect of low-dose ciclesonide on allergen-induced responses in subjects with mild allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (2): 285–289. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.05.021.
32. Lange P., Scharling H., Ulrik C.S., Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax.* 2006; 61 (2): 100–104. DOI: 10.1136/thx.2004.037978.
33. Barnes C.B., Ulrik C.S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir. Care.* 2015; 60 (3): 455–468. DOI: 10.4187/respcare.03200.
34. Krishnan J.A., Riekert K.A., McCoy J.V. et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (12): 1281–1285. DOI: 10.1164/rccm.200403-409OC.
35. Piccoro L.T., Potoski M., Talbert J.C., Doherty D.E. Asthma prevalence, cost, and adherence with expert guidelines on the utilization of health care services and costs in a state Medicaid population. *Health Serv. Res.* 2001; 36 (2): 357–371.
36. O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J. et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (1): 19–24. DOI: 10.1164/rccm.200807-1126OC.

37. O'Byrne P.M., Pedersen S., Schatz M. et al. The poorly explored impact of uncontrolled asthma. *Chest*. 2013; 143 (2): 511–523. DOI: 10.1378/chest.12-0412.
38. Murphy V.E., Clifton V.L., Gibson P.G. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*. 2006; 61 (2): 169–176. DOI: 10.1136/thx.2005.049718.
39. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 511–518. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
40. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
41. Busse W.W., Pedersen S., Pauwels R.A. et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (5): 1167–1174. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.029.
42. Lacasse Y., Archibald H., Ernst P., Boulet L.P. Patterns and determinants of compliance with inhaled steroids in adults with asthma. *Can. Respir. J.* 2005; 12 (4): 211–217.
43. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in as a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.
44. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Практическая пульмонология*. 2017; (1): 82–92.
45. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 744–753. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2.
46. Patel M., Pilcher J., Pritchard A. et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 32–42. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9.
47. Jorup C., Lythgoe D., Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): 1701688. DOI: 10.1183/13993003.01688-2017.
48. Bisgaard H., Le Roux P., Bjamer D. et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006; 130 (6): 1733–1743. DOI: 10.1378/chest.130.6.1733.
49. Haahntela T., Tamminen K., Malmberg L.P. et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (4): 748–755. DOI: 10.1183/09031936.06.00128005.
50. Papi A., Marku B., Scichilone N. et al. Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (2): 109–119. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70266-8.
51. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Zhong N. et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017; 18 (1): 12–25. DOI: 10.1186/s13063-016-1731-4.
52. Beasley R., Pavord I., Papi A. et al. Description of a randomised controlled trial of inhaled corticosteroid/fast-onset LABA reliever therapy in mild asthma. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 981–984. DOI: 10.1183/13993003.01692-2015.
53. Fingleton J., Hardy J., Baggott C. et al. Description of the protocol for the PRACTICAL study: a randomised controlled trial of the efficacy and safety of ICS/LABA reliever therapy in asthma. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 4 (1): e000217. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000217.

Поступила 19.02.18

References

- Dusser D., Montani D., Chanez P. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007; 62 (6): 591–604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
- Arkipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of the NIKA multi-center observational study. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
- Kulbaisov A.M., Polumordvintseva T.V., Zhestkov A.V. Pharmacotherapy of bronchial asthma: problems and possible solutions. 2017. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2017; 10 (3): 18–23. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).18-23 (in Russian).
- Leshchenko I.V., Chirkov V.I., Livshits A.A. Epidemiology of bronchial asthma in a large industrial region. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1998; 70 (12): 41–43 (in Russian).
- Bo D., Small M. Disease burden of mild asthma: findings from a cross-sectional real-world survey. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1109–1127. DOI: 10.1007/s12325-017-0520-0.
- Royal College of Physicians. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry report. London: RCP; 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills> [Accessed 09 January, 2018].
- Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
- Sadatsafavi M., Lynd L., Marra C. et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can. Respir. J.* 2010; 17 (2): 74–80. DOI: 10.1155/2010/361071.
- Nunes C., Pereira A.M., Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res. Pract.* 2017; 3: 1. DOI: 10.1186/s40733-016-0029-3.
- Russian Respiratory Society, Clinical Guidelines for Bronchial Asthma. 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
- Jose B.P., Camargos P.A., Cruz Filho A.A., Correa R.A. Diagnostic accuracy of respiratory diseases in primary health units. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2014; 60: 599–612.
- Magnoni M.S., Caminati M., Senna G. et al. Asthma under/misdiagnosis in primary care setting: an observational community-based study in Italy. *Clin. Mol. Allergy*. 2015; 13: 26. DOI: 10.1186/s12948-015-0032-x.
- National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full Report 2007. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.

14. Gillis R.M.E., van Litsenburg W., van Balkom R.H. et al. The contribution of an asthma diagnostic consultation service in obtaining an accurate asthma diagnosis for primary care patients: results of a real-life study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 35. DOI: 10.1038/s41533-017-0027-9.
15. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2017. Available at: <http://www.ginasthma.org/> [Accessed 09 January, 2018].
16. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
17. Loymans R.J., Gemperli A., Cohen J. et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *Br. Med. J.* 2014; 348: g3009. DOI: 10.1136/bmj.g3009.
18. Emel'yanov A.V., Goryachkina L.A., Astaf'eva N.G. et al. Allergic rhinitis and bronchial asthma in real clinical practice: results of Russian multi-center study. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2012; (1): 29–36 (in Russian).
19. Ebmeier S., Thayabaran D., Braithwaite I. et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet.* 2017; 390 (10098): 935–945. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4.
20. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet.* 1990; 336 (8728): 1391–1396. DOI: 10.1016/0140-6736(90)93098-A.
21. Gauvreau G.M., Jordana M., Watson R.M. et al. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (6): 1738–1745. DOI: 10.1164/ajrccm.156.6.96-08042.
22. Aldridge R.E., Hancox R.J., Robin Taylor D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906052.
23. Cockcroft D.W., Swystun V.A., Bhagat R. Interaction of inhaled beta 2 agonist and inhaled corticosteroid on airway responsiveness to allergen and methacholine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (5, Pt 1):1485–1489. DOI: 10.1164/ajrccm.152.5.7582281.
24. Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Swystun V.A., Bhagat R. Regular use of inhaled albuterol and the allergen-induced late asthmatic response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96 (1): 44–49. DOI: 10.1016/S0091-6749(95)70031-5.
25. Hancox R.J., Aldridge R.E., Cowan J.O. et al. Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (2): 283–287.
26. Haahntela T., Tuomisto L.E., Pietinalho A. et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax.* 2006; 61 (8): 663–670. DOI: 10.1136/thx.2005.055699.
27. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003; 361 (9363): 1071–1076. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
28. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet.* 2017; 389 (10065): 157–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
29. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 332–336. DOI: 10.1056/NEJM200008033430504.
30. Gauvreau G.M., Doctor J., Watson R.M. et al. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (5): 1267–1271. DOI: 10.1164/ajrccm.154.5.8912734.
31. Gauvreau G.M., Boulet L.P., Postma D.S. et al. Effect of low-dose ciclesonide on allergen-induced responses in subjects with mild allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (2): 285–289. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.05.021.
32. Lange P., Scharling H., Ulrik C.S., Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax.* 2006; 61 (2): 100–104. DOI: 10.1136/thx.2004.037978.
33. Barnes C.B., Ulrik C.S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir. Care.* 2015; 60 (3): 455–468. DOI: 10.4187/respcare.03200.
34. Krishnan J.A., Riekert K.A., McCoy J.V. et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (12): 1281–1285. DOI: 10.1164/rccm.200403-409OC.
35. Piecoro L.T., Potoski M., Talbert J.C., Doherty D.E. Asthma prevalence, cost, and adherence with expert guidelines on the utilization of health care services and costs in a state Medicaid population. *Health Serv. Res.* 2001; 36 (2): 357–371.
36. O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J. et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (1): 19–24. DOI: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
37. O'Byrne P.M., Pedersen S., Schatz M. et al. The poorly explored impact of uncontrolled asthma. *Chest.* 2013; 143 (2): 511–523. DOI: 10.1378/chest.12-0412.
38. Murphy V.E., Clifton V.L., Gibson P.G. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax.* 2006; 61 (2): 169–176. DOI: 10.1136/thx.2005.049718.
39. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 511–518. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
40. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
41. Busse W.W., Pedersen S., Pauwels R.A. et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (5): 1167–1174. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.029.
42. Lacasse Y., Archibald H., Ernst P., Boulet L.P. Patterns and determinants of compliance with inhaled steroids in adults with asthma. *Can. Respir. J.* 2005; 12 (4): 211–217.
43. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in as a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.
44. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. Principles of treatment choice in patients with mild bronchial asthma. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2017; (1): 82–92 (in Russian).

45. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 744–753. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2.
46. Patel M., Pilcher J., Pritchard A. et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 32–42. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9.
47. Jorup C., Lythgoe D., Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): 1701688. DOI: 10.1183/13993003.01688-2017.
48. Bisgaard H., Le Roux P., Bjamer D. et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006; 130 (6): 1733–1743. DOI: 10.1378/chest.130.6.1733.
49. Haahtela T., Tamminen K., Malmberg L.P. et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (4): 748–755. DOI: 10.1183/09031936.06.00128005.
50. Papi A., Marku B., Scichilone N. et al. Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (2): 109–119. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70266-8.
51. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Zhong N. et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017; 18 (1): 12–25. DOI: 10.1186/s13063-016-1731-4.
52. Beasley R., Pavord I., Papi A. et al. Description of a randomised controlled trial of inhaled corticosteroid/fast-onset LABA reliever therapy in mild asthma. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 981–984. DOI: 10.1183/13993003.01692-2015.
53. Fingleton J., Hardy J., Baggott C. et al. Description of the protocol for the PRACTICAL study: a randomised controlled trial of the efficacy and safety of ICS/LABA reliever therapy in asthma. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 4 (1): e000217. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000217.

Received February 19, 2018

Эпоха двойной бронходилатации: первые прямые сравнения и метаанализы

А.А.Визель, И.Ю.Визель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна — д. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (917) 903-91-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Резюме

Целью данного обзора литературных источников явилось обобщение публикаций последних лет по применению двойной бронходилатации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Регуляторными органами России, Европы и США одобрены 4 фиксированные комбинации длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) — вилантерол / умеклидиний, олодатерол / тиотропий, гликопирроний / индакатерол и формотерол / аклидиний. Непрямые сопоставления влияния этих комбинаций на параметры форсированного выдоха свидетельствуют о сопоставимом бронхолитическом эффекте. Отмечены различия свойств ингаляторов, применявшихся для каждой из комбинаций; при этом ингалятор Респимат отличался высокой и эффективной легочной депозицией, а дозирующий порошковый ингалятор (ДПИ) Эллипта — простотой в обучении и использовании и низкой частотой критических ошибок. В доступной литературе выявлены 3 прямых сравнения ДДБА / ДДАХП. По результатам прямого открытого сравнительного исследования наименьшей эффективности вилантерола / умеклидиния по сравнению с олодатеролом / тиотропиумом установлены преимущества вилантерола умеклидиния в ДПИ Эллипта. В 2 идентичных прямых сравнительных исследованиях гликопиррония / индакатерола 27,5 / 15,6 мкг 2 раза в день и вилантерола / умеклидиния 25 / 62,5 мкг 1 раз в день первичной конечной точки наименьшей эффективности не достигнуто, оценка вторичных конечных точек носила описательный характер. Различия между группами были небольшими и признаны клинически незначимыми. По результатам метаанализов и прямых сравнительных исследований пока нет возможности назвать лидирующий препарат двойной бронходилатации, поскольку его эффективность определяется многими факторами. Первым шагом в этом направлении стало прямое открытое сравнительное исследование, по результатам которого показано превосходство вилантерола / умеклидиния в ингаляторе Эллипта над олодатеролом / тиотропиумом в ингаляторе Респимат.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, двойная бронходилатация, вилантерол / умеклидиний, олодатерол / тиотропий.

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю. Эпоха двойной бронходилатации: первые прямые сравнения и метаанализы. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 96–103. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-96-103

The epoch of dual bronchodilation: the first direct comparisons and meta-analyzes

Aleksandr A. Vazel', Irina Y. Vazel'

Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

Author information

Aleksandr A. Vazel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vazel', Doctor of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Abstract

The aim of this review was to summarize recently published data on dual bronchodilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Four fixed combinations of long-acting β_2 -agonists (LABA) and long-acting muscarinic receptor agonists (LAMA), vilanterol/umeclidinium, olodaterol/tiotropium, glycopyrronium/indacaterol, and formoterol/acclidinium, have been approved by regulatory organs of Russia, Europe, and USA. Indirect comparisons of effects of these combinations on forced expiratory parameters showed equal bronchodilation. Inhalational devices for each combination are different. Rеспимат soft-mist inhaler was characterized by high and effective drug deposition in the lungs, Ellipta dry powder inhaler was easy-to-use and was characterized by a low rate of crucial mistakes with the inhaler technique. We found three published direct comparative studies of LABA/LAMAs. An open-label direct non-inferiority study of vilanterol/umeclidinium vs olodaterol/tiotropium showed advantages of vilanterol/umeclidinium Ellipta inhaler. Two similar direct comparative trials of glycopyrronium/indacaterol 27.5/15.6 μg b.i.d. vs vilanterol/umeclidinium 25/62.5 μg q.d. did not reach the primary endpoint of non-inferiority; secondary endpoints were descriptive. Between-group differences were small and statistically insignificant. The results of meta-analyses and direct comparative trials are not sufficient to choose the best dual bronchodilator as the drug efficacy is determined by multiple factors. A direct open-label comparative trial that demonstrated superiority of vilanterol/umeclidinium Ellipta inhaler over olodaterol/tiotropium Rеспимат inhaler became the first step on this way.

Key words: COPD, dual bronchodilation, vilanterol/umeclidinium, olodaterol/tiotropium.

For citation: Vazel' A.A., Vazel' I.Yu. The epoch of dual bronchodilation: the first direct comparisons and meta-analyzes. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 96–103 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-96-103

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее часто встречающимся хроническим заболеванием органов дыхания. Распространенность ХОБЛ, доказанной спирометрией, среди больных с респираторными симптомами в странах Западной Европы составляет 10–27 % [1], в России – 21,8 % [2]. В связи с этим оптимизация лечения ХОБЛ является важной задачей как для клинической медицины, так и для организации здравоохранения. По заключению экспертов Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD, 2018) и результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) какого-либо наилучшего средства по принципу вещество / средство доставки не выявлено [3]. Совершенствование лечения бронхообструктивной патологии основано на двух параллельных процессах – оптимизации активных субстанций, обеспечивающих бронходилатацию, и совершенствование средств доставки.

Основанием для написания данного обзора стала публикация первого прямого сравнительного исследования 2 фиксированных комбинаций бронхолитических длительно действующих препаратов – вилантерола / умеклидиния и олодатерола / тиотропия, доставляемых посредством 2 принципиально разных устройств – при помощи дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) Эллипта и оригинального жидкостного ингалятора Респимат, создающего медленный поток мелкодисперсных частиц [4]. В данном обзоре сопоставлены результаты применения различных комбинаций длительно действующих бронхолитических препаратов, приведены результаты их непрямого сравнения и свойства различных ингаляторов и, наконец, собственно прямое сравнение вилантерола / умеклидиния и олодатерола / тиотропия.

В российских национальных клинических рекомендациях ингаляционные длительно действующие бронходилататоры рассматриваются в качестве основы длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, отводя бронхолитическим препаратам короткого действия роль ситуационной терапии по требованию в период обострения ХОБЛ [5]. GOLD рекомендуется применение как длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП), так и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у больных всех категорий, при этом в последних версиях документа приводится ряд данных о преимуществах использования комбинации разных классов бронходилататоров – ДДАХП / ДДБА. В случае сочетанного применения указанных препаратов в большей степени улучшается функция легких в сравне-

нии с плацебо по сравнению с терапией одним бронхолитическим препаратом, при этом увеличения частоты нежелательных явлений (НЯ) не отмечается. По результатам обобщенных анализов продемонстрировано, что комбинация ДДАХП / ДДБА более эффективна, чем терапия одним бронходилататором, в т. ч. по влиянию на пациентоориентированные исходы. При неэффективности монотерапии, а также в качестве стартовой терапии при наличии выраженной одышки пациентам с ХОБЛ группы В по классификации GOLD (2018) рекомендуется назначение 2 бронходилататоров. В группе С предлагается рассмотреть терапию ДДАХП / ДДБА при сохранении обострений на фоне применения ДДАХП, а в группе D – в качестве стартовой терапии [3]. Кроме того, достаточно убедительно выглядят результаты сравнения эффективности и безопасности применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) / ДДБА и ДДАХП / ДДБА. Так, по данным недавнего метаанализа показано, что при использовании ДДАХП / ДДБА обеспечивается больший прирост конечного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и в большей степени сокращается потребность в быстродействующих бронхолитических препаратах, чем в случае применения иГКС / ДДБА [6]. У комбинации гликопирроний / индакатерол в дозе 50 / 110 мкг в РКИ FLAME имелась высокая доказательная база по влиянию не только на функцию дыхания, но и на частоту обострений в сравнении с комбинацией иГКС / ДДБА [7]. Этот факт нашел отражение как в Глобальной инициативе GOLD [3], так и в национальных клинических рекомендациях [5].

На сегодняшний день регуляторными органами России, Европы и США одобрены 4 фиксированные комбинации ДДБА / ДДАХП, при этом 2 из них (вилантерол / умеклидиний и олодатерол / тиотропий) разработаны для применения 1 раз в сутки^{1, 2}, а аклидиний / формотерол – 2 раза в сутки³. Комбинация гликопирроний / индакатерол предназначена для использования 1 раз в сутки: в России и Европе – в дозе 50 / 110 мкг⁴, в США эта комбинация одобрена в более низкой дозе – 15,6 / 27,5 мкг 2 раза в сутки⁵.

Сравнение комбинированных бронходилататоров: данные рандомизированных клинических исследований и метаанализов

До недавнего времени данные прямого сравнения между собой отдельных комбинаций ДДБА / ДДАХП отсутствовали. Достоверное влияние на

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат® (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата Аноро Эллипта (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

³ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата Дуаклир® Джезуэйр® (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата Ультибро® Бризхалер® (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

⁵ Utibron Neohaler (indacaterol/glycopyrrolate) Inhalation Powder (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207930Orig1s000TOC.cfm)

функциональные показатели, доказывающие высокую эффективность этих комбинаций как бронхолитических препаратов, установлена для всех зарегистрированных комбинаций ДДБА / ДДАХП.

По результатам нескольких метаанализов выдвинуто предположение о существовании определенного градиента эффективности в группе двойных бронхолитических препаратов, по крайней мере в отношении влияния на функцию легких [8–11]. Так, метаанализ *L. Calzetta et al.* (2016) проводился для оценки влияния ДДБА / ДДАХП на клинические исходы у пациентов с ХОБЛ в сравнении с терапией монокомпонентом. Показано, что при использовании комбинации вилантерол / умеклидиний в дозе 25 / 62,5 мкг 1 раз в сутки⁶ увеличивается прирост конечного ОФВ₁ в сравнении с монокомпонентами на 95,04 мл (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 73,23–116,84 мл; $p < 0,001$). Другие комбинации ДДБА / ДДАХП по сравнению с вилантеролом / умеклидинием (референтным препаратом) распределены следующим образом: гликопирроний / индакатерол 50 / 110 мкг 1 раз в сутки (–12 мл) → олодатерол / тиотропий 5 / 5 мкг 1 раз в сутки (–30 мл) → аклидиний / формотерол 400 / 12 мкг 2 раза в сутки (–49 мл). При этом разница между препаратами оставалась статистически незначимой [8]. Однако при рассмотрении отдельных РКИ, например SHINE, прирост конечного ОФВ₁ для комбинации гликопирроний / индакатерол 50 / 110 мкг 1 раз в сутки в сравнении с монотерапией гликопирронием 50 мкг 1 раз в сутки составил 90 мл, а с тиотропином – 80 мл [12]. В РКИ TONADO-1 прирост конечного ОФВ₁ для комбинации тиотропий / олодатерол в сравнении с тиотропином составил 71 % [13]. В объединенном анализе РКИ AUGMENT и ACLIFORM у больных ХОБЛ с наличием симптомов прирост конечного ОФВ₁ для комбинации аклидиний / формотерол в сравнении с формотеролом составил 90 мл [14].

Следует отметить, что все исследованные комбинации ДДБА / ДДАХП приводили к небольшому, но статистически значимому ($p < 0,001$) улучшению транзиторного индекса одышки (ТИО) в сравнении с монокомпонентами. Отношение шансов (ОШ) для пропорции пациентов, достигших / не достигших клинически значимого различия с исходным показателем, составило $> 1,3$ при сравнении с монокомпонентами для вилантерола / умеклидиния, аклидиния / формотерола и гликопиррония / индакатерола ($p < 0,001$ для каждой из комбинаций). Счет баллов по респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) также в большей степени снижался при терапии комбинированными препаратами по сравнению с одним бронхолитическим препаратом ($p < 0,05$). Доля больных с клинически значимым ответом по этому показателю была в 1,2–1,3 раза больше в сравнении с монотерапией для вилантерола / умеклидиния,

гликопиррония / индакатерола и олодатерола / тиотропия ($p < 0,01$ для каждого сравнения) [8].

В метаанализе *M. Schlueter et al.* (2016), целью которого являлось сравнение эффективности отдельных ДДБА / ДДАХП у пациентов с ХОБЛ, различий между препаратами для большинства оцениваемых конечных точек также не обнаружено (конечный ОФВ₁, количество баллов по SGRQ, ТИО) [9].

В метаанализ *K. Y. J. Sion et al.* (2017) включены данные 44 РКИ, в которых комбинации ДДБА и ДДАХП сравнивались между собой, с тиотропином или плацебо. При использовании всех фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП продемонстрирована клинически значимая разница с плацебо в отношении конечного ОФВ₁ и ТИО. В случае применения всех комбинаций объем использования быстродействующих бронходилататоров уменьшался в сравнении с плацебо. Отмечен также потенциальный градиент эффективности комбинаций – через 12 нед. терапии наибольшая эффективность в отношении конечного ОФВ₁ продемонстрирована в случае терапии комбинациями вилантерол / умеклидиний и гликопирроний / индакатерол в дозе 50 / 110 мкг. Через 24 нед. у вилантерола / умеклидиния наблюдалась высокая вероятность лучшего прироста конечного ОФВ₁ в сравнении с олодатеролом / тиотропином (расчетная вероятность 96 %; среднее различие +23,74 мл (95%-ный ДИ – (–3,31)–50,73) и гликопирронием / индакатеролом 50 / 110 мкг (расчетная вероятность 84 %; среднее различие +13,87 мл (95%-ный ДИ – (–12,98)–41,33) [10].

Еще в одном недавнем метаанализе продемонстрировано улучшение емкости вдоха и времени переносимости физической нагрузки на фоне терапии комбинациями ДДБА / ДДАХП в сравнении с плацебо и индивидуальными компонентами. В него были включены 3 исследования вилантерола / умеклидиния, 3 исследования олодатерола / тиотропия и 2 исследования гликопиррония / формотерола (в настоящее время препарат в России не зарегистрирован). Увеличение емкости вдоха при терапии ДДБА / ДДАХП по сравнению с монотерапией ДДАХП, ДДБА и плацебо составило +87, +107 и +229,5 мл соответственно, а увеличение времени переносимости физической нагрузки – +22, +43 и +60 мл соответственно ($p < 0,05$ для каждого сравнения) [11].

Опубликованы также результаты двух первых прямых сравнительных исследований (2017) фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА. Целью исследования *G. J. Feldman et al.* явилась оценка наименьшей эффективности вилантерола / умеклидиния в ДПИ Эллипта по сравнению с олодатеролом / тиотропином в жидкостном ингаляторе Респимат® [4]. *E. Kerwin et al.* опубликованы результаты двух одноклассных исследований, проведенных для подтверждения наименьшей эффективности гликопиррония / индакатерола в дозе 15,6 / 27,5 мкг в ингаляторе

⁶ Указано содержание вилантерола / умеклидиния в отмеренной дозе. В российской инструкции по медицинскому применению препарата Аноро Эллипта указана доставленная доза 22 / 55 мкг.

Неохалер® (доза, зарегистрированная только в США) по сравнению с вилантеролом / умеклидинием в ДПИ Эллипта [15]. Оба исследования были многоцентровыми рандомизированными с перекрестным (*crossover*) дизайном, но только 2-е было заслепленным.

Прямое сравнительное исследование наименьшей эффективности вилантерола / умеклидиния в сравнении с олодатеролом / тиотропием

Исследование *G.J.Feldman et al.* (2017) являлось открытым, поскольку плацебо-содержащий ингалятор Респимат® у компании-производителя получить не удалось. Тем не менее у медицинского персонала, выполнявшего спирометрию, информация о том, какую терапию в каждый момент получали пациенты, отсутствовала, поэтому влияние устройств на этот этап исследования было маловероятным.

В исследовании включены больные ($n = 236$) спирометрически подтвержденной ХОБЛ в возрасте не моложе 40 лет, не получавших иГКС-содержащей терапии в течение 30 дней до скрининга, с анамнезом курения > 10 пачко-лет, показателями ОФВ₁ после пробы с бронхолитическим препаратом в пределах 50–70 %_{долж.} и выраженной одышкой (сумма баллов по шкале одышки mMRC > 2). Средний возраст пациентов (60 % – мужчины) составлял $64,4 \pm 8,5$ года. На момент включения в исследование 53 % больных продолжали курить, остальные 47 % не курили в течение минимум 6 мес. Среднее значение ОФВ₁ после пробы с бронходилататором до начала терапии исследования составляло $59,6 \pm 5,6$ %_{долж.}, при этом у 36 % больных отмечалась неполная обратимость бронхиальной обструкции. К группе В по классификации GOLD были отнесены 95 % пациентов, к группе D – 5 %.

Частота обострений в течение последнего года в популяции исследования была невысокой. У 3 % больных отмечались обострения, которые лечились без применения ГКС и антибактериальных препаратов, у 14 % – 1 обострение, по поводу которого назначены ГКС и / или антибактериальные препараты, у 2 % – 2 таких обострения, у 3 % в случае обострения потребовалась госпитализация.

Исследование завершили 225 человек. Каждый из пациентов по очереди получал терапию вилантеролом / умеклидинием в дозе 25 / 62,5 мкг 1 ингаляция 1 раз в сутки⁶ в ДПИ Эллипта и олодатеролом / тиотропием в дозе 2,5 / 2,5 мкг по 2 ингаляции 1 раз в сутки – в ингаляторе Респимат®. Общая длительность исследования составила 22 нед., длительность каждого периода терапии – 8 нед. с 3-недельным отмывочным периодом. В течение вводного периода разрешалось только применение сальбутамола по требованию (с учетом необходимости воздержания от бронходилататоров перед проведением спирометрии). Применение сальбутамола по требованию допускалось на протяжении всего исследования, изменение потребности в ингаляциях этого препарата было одной из конечных точек. В течение отмывочного периода разрешалось применение сальбутамола и антихолинергических препаратов короткого действия (за исключением периода перед спирометрией).

Первичной конечной точкой исследования была наименьшая эффективность вилантерола / умеклидиния в сравнении с олодатеролом / тиотропием, оцениваемая по разнице прироста конечного ОФВ₁ от исходного значения через 8 нед. терапии. Этот показатель оценивался в популяции больных, завершивших исследование (*per protocol*; $n = 227$). При расчете предела наименьшей эффективности учитывался уровень минимального клинически значимого различия (МКЗР) для выбранной конечной точки. В 2005 г. предложено считать МКЗР для прироста ОФВ₁ равным 100 мл [16]; для определения динамики ОФВ₁ в сравнении с плацебо *M.Cazzola et al.* (2008) установлена клинически значимая величина 100–140 мл [17], в 2014 г. это значение вновь рекомендовано принимать за 100 мл [18], но во всех случаях это было сравнение активного воздействия с плацебо. Минимально значимые клинические различия для исследований, где сравниваются 2 активных препарата, в настоящее время недостаточно ясны [18], поэтому в качестве предела наименьшей эффективности выбрана разница прироста ОФВ₁ –50 мл ($\frac{1}{2}$ МКЗР для активного препарата и плацебо). Аналогичный предел наименьшей эффективности ранее использовался в других сравнительных исследованиях при ХОБЛ [19–22].

Главной вторичной конечной точкой явилось превосходство вилантерола / умеклидиния в сравнении с олодатеролом / тиотропием в отношении влияния на конечный ОФВ₁ через 8 нед. терапии. Этот показатель должен был оцениваться в общей популяции включенных в исследование больных (*intent-to-treat*, ИТТ; $n = 236$), и только в том случае, если до этого была подтверждена наименьшая эффективность, т. е. нижняя граница 95%-ного ДИ для разницы ОФВ₁ располагалась выше значения –50 мл. Для подтверждения превосходства нижняя граница 95%-го ДИ для разницы ОФВ₁ должна была располагаться выше нулевого значения. Другими важными изучаемыми показателями функции легких стали конечная форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и конечная емкость вдоха, которая считается суррогатным маркером легочной гиперинфляции.

Преимущество одного препарата над другим обычно становится вторичной конечной точкой в сравнительных исследованиях наименьшей эффективности, которые требуют большей мощности. Критерии оценки превосходства в исследованиях наименьшей эффективности разработаны Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) [23].

Прирост конечного ОФВ₁ через 8 нед. в популяции *per protocol* на фоне терапии олодатеролом / тиотропием составил 122 мл. При лечении вилантеролом / умеклидинием он составил 175 мл, т. е. был выше на 53 мл (95%-ный ДИ – 26–80 мл; $p < 0,001$). Таким образом, подтверждена наименьшая эффективность вилантерола / умеклидиния в сравнении

с олодатеролом / тиотропием. В популяции ИТТ конечный ОФВ₁ увеличился на 128 мл в группе олодатерола / тиотропия и на 180 мл – в группе вилантерола / умеклидиния. Разница составила 52 мл (95%-ный ДИ – 28–77 мл; $p < 0,001$), что дало основание сделать вывод о превосходстве вилантерола / умеклидиния в отношении выбранной конечной точки. Клинически значимый ответ на лечение на 8-й неделе, под которым понимался прирост конечного ОФВ₁ $> 100_{исх.}$ мл, отмечен у 66 % пациентов в группе вилантерола / умеклидиния и у 48 % – в группе олодатерола / тиотропия (ОШ – 2,05; 95%-ный ДИ – 1,34–3,14; $p < 0,001$). При терапии вилантеролом / умеклидинием на 8-й неделе в большей степени увеличивались показатели ФЖЕЛ (+0,67 мл; 95%-ный ДИ – 34–100; $p < 0,001$) и конечной емкости вдоха (+47 мл; 95%-ный ДИ – 14–81; $p < 0,005$).

Следует отметить, что согласно данным ранее проведенных исследований, увеличение конечного ОФВ₁ на фоне терапии у пациентов с ХОБЛ коррелирует с улучшением клинически значимых исходов. Прирост ОФВ₁ примерно на 100 мл ассоциирован с уменьшением частоты обострений и ощущается пациентом как уменьшение одышки [16]. По результатам обзора 23 исследований показано, что прирост конечного ОФВ₁ сопровождается уменьшением суммы баллов по SGRQ ($p < 0,001$), причем сила этой связи нарастала с увеличением продолжительности исследования от 3 до 12 мес. [24]. По данным обзора [25] установлено, что каждые 100 мл разницы в увеличении конечного ОФВ₁ между группами терапии сопровождаются уменьшением риска среднетяжелых / тяжелых обострений на 21 % ($p < 0,001$), а каждые 50 мл – на 11 % ($p < 0,001$). В данном исследовании обе комбинации приводили к приросту конечного ОФВ₁ > 100 мл.

В ходе исследования также оценивались такие показатели, как изменение потребности в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), применявшихся для купирования симптомов, а также изменение общей суммы баллов при проведении оценочного теста ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT) и по шкале оценки респираторных симптомов при ХОБЛ (E-RSCOPD). В группе вилантерола / умеклидиния статистически значимо отмечалось большее снижение среднего количества ингаляций КДБА в сутки от исходного значения в период с 1-й по 8-ю неделю (–0,94 vs –0,68 в группе олодатерола / тиотропия); разница –0,25 (95%-ный ДИ – (–0,37) – (–0,14); $p < 0,001$). Это соответствовало уменьшению общего количества ингаляций по требованию на 38 %. Изменение периода без использования КДБА от исходного составило $8,04 \pm 2,14$ дня в группе вилантерола / умеклидиния vs $6,13 \pm 2,15$ в группе олодатерола / тиотропия ($p = 0,152$). Снижение средней суммы баллов по CAT на 4-й неделе было статистически значимо большим в группе вилантерола / умеклидиния ($p = 0,042$), но на 8-й неделе данный показатель между группами не различался. Сходной была и доля больных, ответивших на лече-

ние клинически значимым уменьшением суммы баллов по CAT (> 2). Показатели шкалы E-RSCOPD были количественно лучшими на фоне терапии вилантеролом / умеклидинием, при этом статистически значимая разница отмечалась на 5-й неделе ($p = 0,031$). При анализе безопасности не показано разницы между группами по количеству НЯ, зарегистрированных у 25 % больных на фоне терапии вилантеролом / умеклидинием и у 31 % – на фоне терапии олодатеролом / тиотропием [4].

Прямые сравнительные исследования гликопиррония / индакатерола 27,5 / 15,6 мкг 2 раза в день и вилантерола / умеклидиния 25,0 / 62,5 мкг 1 раз в день

В США были проведены 2 однотипных многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследования с перекрестным дизайном и двойным маскированием [15]. Их целью явилась демонстрация не меньшей эффективности гликопиррония / индакатерола в дозе 27,5 / 15,6 мкг 2 раза в день по сравнению с вилантеролом / умеклидинием. В исследованиях A2349 и A2350 были включены 357 и 355 больных ХОБЛ в возрасте не моложе 40 лет со среднетяжелой и тяжелой обструкцией дыхательных путей соответственно, суммой баллов по шкале одышки mMRC > 2 и статусом курения ≥ 10 пачколет. Демографические и клинические исходные характеристики больных были сходными в обоих исследованиях. Средний возраст пациентов составил 64,1 года в исследовании A2349 и 63,9 – в исследовании A2350, доля мужчин – 52,1 и 54,1 % соответственно. Группе В по классификации GOLD соответствовали 59,4 % больных в исследовании A2349 и 56,6 % – в исследовании A2350, остальные – в группе D.

В обоих исследованиях каждый из пациентов по очереди получал 12-недельную терапию гликопирронием / индакатеролом в дозе 15,6 / 27,5 мкг 2 раза в сутки и вилантеролом / умеклидинием в дозе 25,0 / 62,5 мкг 1 раз в сутки⁶. Отмывочный период между двумя периодами активной терапии составлял 3 нед. На протяжении всего исследования больным разрешалось применять по требованию КДБА (сальбутамол). В течение вводного и отмывочного периода пациенты планомерно получали комбинацию антихолинергического препарата короткого действия (ипратропий) и сальбутамола по 1 ингаляции 4 раза в сутки. Общая длительность каждого из исследований составила 30 нед.

Первичной конечной точкой обоих исследований явилась меньшая эффективность гликопиррония / индакатерола в сравнении с вилантеролом / умеклидинием в отношении влияния на площадь под кривой ОФВ₁ в течение 24 ч через 12 нед. терапии (ОФВ₁ AUC_{0–24h}). Этот показатель оценивался в полной выборке больных, включенных в исследование и прошедших рандомизацию (ИТТ), а также в популяции больных, завершивших исследование (*per protocol*), – в качестве анализа чувствительности.

При достижении первичной конечной точки (подтверждение наименьшей эффективности) должны оцениваться основные вторичные конечные точки, а именно – превосходство гликопиррония / индакатерола над вилантеролом / умеклидинием в отношении влияния на площадь под кривой ОФВ₁ в течение 24 ч (ОФВ₁ AUC_{0–24h}), площадь под кривой ОФВ₁ в течение 12 ч (ОФВ₁ AUC_{12–24h}) и конечный ОФВ₁ через 12 нед. терапии.

Поскольку во время разработки дизайна исследований отсутствовали данные прямого сравнения других комбинаций ДДБА / ДДАХП, выбор предела наименьшей эффективности для разницы площади под кривой ОФВ₁ между группами терапии основывался на данных ранее проведенного исследования по сравнению комбинации иГКС / ДДБА (будесонид / формотерол) и монотерапии ДДБА (формотерол), в котором разница конечного ОФВ₁ между группами терапии составила 40 мл [26]. Предел наименьшей эффективности в настоящих исследованиях установлен на уровне 20 мл (½ этого значения). Наименьшая эффективность гликопиррония / индакатерола могла бы быть продемонстрирована, если бы нижняя граница 97,5%-ного ДИ для разницы площади под кривой ОФВ₁ между этим препаратом и вилантеролом / умеклидинием располагалась справа от значения –20 мл.

В ходе терапии обоими препаратами через 12 нед. отмечен значительный бронходилатационный эффект. ОФВ₁ AUC_{12–24h} в исследованиях A2349 и A2350 увеличилась на 232 и 185 мл – для гликопиррония / индакатерола и на 244 и 203 мл – для вилантерола / умеклидиния соответственно. Разница в величине изменения исходной AUC ОФВ₁ была больше на 11,5 мл и на 18,2 мл – в группе вилантерола / умеклидиния, при этом нижняя граница 97,5%-ного ДИ располагалась слева от значения –20 мл. Таким образом, наименьшая эффективность гликопиррония / индакатерола в сравнении с вилантеролом / умеклидинием не подтвердилась.

Оценка вторичных конечных точек носила лишь описательный характер, т. к. первичная конечная точка наименьшей эффективности не была достигнута. Тем не менее показано, что площадь под кривой ОФВ₁ AUC_{12–24h} в исследованиях A2349 и A2350 увеличилась по сравнению с исходной на 208 и 163 мл – для гликопиррония / индакатерола и на 203 и 154 мл – для вилантерола / умеклидиния соответственно. Прирост конечного ОФВ₁ через 12 нед. терапии в исследованиях A2349 и A2350 составил 189 и 168 мл – для гликопиррония / индакатерола и 201 и 177 мл – для вилантерола / умеклидиния соответственно [15]. Различия между группами были небольшими и признаны клинически незначимыми. Анализ безопасности не показал разницы между группами в обоих исследованиях по количеству НЯ, зарегистрированных на фоне терапии. Важно отметить, что дозировка гликопиррония / индакатерола в проводимых исследованиях специфична для США. В связи с этим результаты исследований не должны экстраполироваться на другие страны.

Таким образом, в последние годы появилось большое количество доказательных данных о более высокой эффективности двойной бронходилатационной терапии по сравнению с монотерапией длительно действующими бронходилататорами у больных с выраженными клиническими проявлениями ХОБЛ. В последних версиях GOLD комбинированные препараты рекомендуются не только при неэффективности терапии одним бронхолитическим препаратом, но и в качестве стартовой терапии для больных с выраженными клиническими симптомами. На основании метаанализов высказана гипотеза о том, что между отдельными представителями этой группы существует градиент эффективности.

Сравнение средств доставки длительно действующих бронхолитических препаратов

При интерпретации отдельных РКИ и метаанализов логично учитывать средства доставки препаратов, поскольку корректность их использования определяет как уровень терапевтического сотрудничества, так и вероятность точной доставки респираторной фракции лекарственного средства. По данным Делфийского консенсуса экспертов-пульмонологов (Испания), сопоставивших 16 ингаляторов, две лидирующие позиции по значимости из желательных характеристик ингалятора заняли высокая легочная депозиция и оптимальное распределение препарата в легких даже при низком инспираторном потоке. Эксперты пришли к выводу, что в наибольшей степени эти свойства присущи препарату Респимат® [27]. В исследовании *A.M. Ciciliani et al.* [28] при моделировании потоков *in vitro* через ДПИ Респимат, Эллипта, Бризхалер и Джентуэйр самый высокий и оптимальный по распределению частиц поток получен для ингалятора Респимат. С другой стороны, при сравнении ингаляторов Респимат, дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), Турбухалер, ХандиХалер, Бризхалер и Мультидиск наибольшее число критических ошибок в технике ингаляции в реальной клинической практике отмечалось при применении ингалятора Респимат [29], однако из числа упомянутых испанских экспертов 63,9 % указали на трудность обучения больных ХОБЛ применению этого ингалятора. Среди преимуществ ДПИ Эллипта экспертами отмечены отсутствие необходимости координации действий при использовании устройства (57,4 %), малое количество действий для совершения ингаляции (45,7 %), отсутствие механизма контроля правильности маневра (51,1 %), низкую фракцию мелких частиц (31,9 %) [27]. ДПИ Эллипта характеризовался самой низкой частотой критических ошибок в сравнении с ДАИ, препаратами Мультидиск, Турбухалер, Бризхалер и ХандиХалер [30]. Следует отметить, что по данным крупного исследования [29] ($n = 2\,935$), при допущении критических ошибок в технике ингаляции статистически значимо увеличивается риск тяжелых обострений ХОБЛ.

Заключение

Поскольку эффективность препарата определяется многими факторами, по результатам метаанализов и прямых сравнительных исследований назвать лидирующий препарат для двойной бронходилатации пока затруднительно. Первым шагом в этом направлении стало прямое открытое сравнительное исследование, по итогам которого показано превосходство применения комбинации вилантерол / умеclidиний в ДПИ Эллипта по сравнению с олодотеролом / тиотропиумом в ингаляторе Респимат.

Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании ЗАО «Глаксو СмитКляйн Трейдинг» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций (*Good Publication Practice*).

Acknowledgements

This publication is supported by ZAO "GlaxoSmithKline Trading", Russia, according to the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

Литература / References

- Blanco I., Diego I., Bueno P. et al. Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 13: 57–67. DOI: 10.2147/COPD.S150853.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. © 2018 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. Available at: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD-2018-WMS.pdf>
- Feldman G.J., Sousa A.R., Lipson D.A. et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv. Ther.* 2017; 34 (11): 2518–2533. DOI: 10.1007/s12325-017-0626-4.
- Российское респираторное общество. Обновленный проект клинических рекомендаций: Хроническая обструктивная болезнь легких. 2016. Доступно по: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения 12.02.2018]. Russian Respiratory Society. Updated Project of Clinical Guidelines: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
- Rodrigo G.J., Price D., Anzueto A. et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 907–922. DOI: 10.2147/COPD.S130482.
- Wedzicha J.A., Zhong N., Ichinose M. et al. Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in Asian patients with COPD at a high risk of exacerbations: results from the FLAME study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 339–349. DOI: 10.2147/COPD.S125058.
- Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest.* 2016; 149 (5): 1181–1196. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
- Schlueter M., Gonzalez-Rojas N., Baldwin M. et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β_2 -agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2016; 10 (2): 89–104. DOI: 10.1177/1753465815624612.
- Sion K.Y.J., Huisman E.L., Punekar Ian Y. S. et al. A network meta-analysis of long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and long-acting β_2 -agonist (LABA) combinations in COPD. *Pulm. Ther.* 2017; 3: 297–316. DOI: 10.1007/s41030-017-0048-0.
- Calzetta L., Ora J., Cavalli F. et al. Impact of LABA/LAMA combination on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD: a pair-wise and network meta-analysis. *Respir. Med.* 2017; 129: 189–198. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.06.020.
- Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
- 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 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
- Miravittles M., Chapman K.R., Chuecos F. et al. The efficacy of aclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2041–2053. DOI: 10.2147/COPD.S114566.
- Kerwin E., Ferguson G.T., Sanjar S. et al. Dual bronchodilation with indacaterol maleate/glycopyrronium bromide compared with umeclidinium bromide/vilanterol in patients with moderate-to-severe COPD: Results from two randomized, controlled, cross-over studies. *Lung.* 2017; 195 (6): 739–747. DOI: 10.1007/s00408-017-0055-9.
- Donohue J.F. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD*; 2005; 2 (1): 111–124.
- Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. ATS/ERS Task Force. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 416–468. DOI: 10.1183/09031936.00099306.
- Jones P.W., Beeh K.M., Chapman K.R. et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (3): 250–255. DOI: 10.1164/rccm.201310-1863PP.
- Chapman K.R., Beeh K.M., Beier J. et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 4. DOI: 10.1186/1471-2466-14-4.
- Feldman G., Maltais F., Khindri S. et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 μ g compared with tiotropium 18 μ g in patients with COPD. *Int. J. COPD.* 2016; 11 (1): 719–730. DOI: 10.2147/COPD.S102494.
- Agustí A., de Teresa L., De Backer W. et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (3): 763–772. DOI: 10.1183/09031936.00054213.
- Ichinose M., Fujimoto T., Fukuchi Y. Tiotropium 5 μ g microg via Rеспимат and 18 μ g microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (2): 228–236. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.011.

23. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Evaluation of Medicines for Human Use. London, 27 July 2000. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf
24. Westwood M., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Relationship between FEV₁ change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. *Respir. Res.* 2011; 12: 40. DOI: 10.1186/1465-9921-12-40.
25. Zider A.D., Wang X., Buhr R.G. et al. Reduced COPD exacerbation risk correlates with improved FEV₁: a meta-regression analysis. *Chest.* 2017; 152 (3): 494–501. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.174.
26. Tashkin D.P., Rennard S.I., Martin P. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs.* 2008; 68 (14): 1975–2000.
27. García-Río F., Soler-Cataluña J.J., Alcazar B. et al. Requirements, strengths and weaknesses of inhaler devices for COPD patients from the expert prescribers' point of view: Results of the EPOCA Delphi consensus. *COPD.* 2017; 14 (6): 573–580. DOI: 10.1080/15412555.2017.1365120.
28. Cicali A.M., Langguth P., Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1565–1577. DOI: 10.2147/COPD.S115886.
29. Molimard M., Raheison C., Lignot S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1601794. DOI: 10.1183/13993003.01794-2016.
30. van der Palen J., Thomas M., Chrystyn H. et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16079. DOI: 10.1038/nnpjcrm.2016.79.

Поступила 26.02.18
Received February 26, 2018

Обострение как прогностически неблагоприятный фактор хронической обструктивной болезни легких

Аунг Кьяв Со

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

Информация об авторе

Аунг Кьяв Со – аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 437-32-63; e-mail: dr.aksoe2010@gmail.com

Резюме

В обзоре представлена информация о роли тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как независимого негативного прогностического фактора. Отмечено, что риск смерти прямо пропорционален частоте обострений, особенно если для их купирования требуется госпитализация. Благодаря крупным эпидемиологическим исследованиям в области ХОБЛ в настоящее время имеется достаточно данных о возможных индикаторах повышенной смертности от ХОБЛ – т. н. предикторах неблагоприятного прогноза. К ключевым предикторам неблагоприятного прогноза ХОБЛ относятся возраст пациентов, низкие значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, выраженность легочной гиперинфляции, признаки дыхательной недостаточности (снижение парциального напряжения кислорода и повышение парциального напряжения углекислоты в артериальной крови), легочная гипертензия, низкий индекс массы тела, снижение толерантности к физическим нагрузкам, частые обострения и другие коморбидные состояния. Таким образом, ведение пациентов с обострением ХОБЛ остается актуальной проблемой современной медицины.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, дыхательная недостаточность, прогноз.

Для цитирования: Со А.К. Обострение как прогностически неблагоприятный фактор хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 104–109. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-104-109

Acute exacerbations as a poor prognostic factor of chronic obstructive pulmonary disease

Aung Kyaw Soe

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

Author information

Aung Kyaw Soe, Postgraduate student, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (926) 437-32-63; e-mail: dr.aksoe2010@gmail.com

Abstract

This review presents information on severe acute exacerbation of COPD (AECOPD) as an independent negative prognostic factor. Mortality risk increases with the frequency of severe exacerbations, particularly if these require admission to a hospital. Large epidemiological studies in the field of COPD provided sufficient data on potential indicators of increased mortality in COPD. Key predictors of poor prognosis in COPD are the patient's age, lower forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), lung hyperinflation, respiratory failure (low PaO₂, high PaCO₂), pulmonary hypertension, low body mass index, decreased physical tolerance, frequent exacerbations, and comorbidity. Thus, the management of patients with acute exacerbation of COPD still remains as an actual clinical problem.

Key words: acute exacerbation, COPD, respiratory failure, prognosis.

For citation: Soe A.K. Acute exacerbations as a poor prognostic factor of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 104–109 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-104-109

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смерти в современном обществе [1, 2]. Уровень распространенности, заболеваемости и смертности ХОБЛ различается не только по странам, но и по регионам внутри одной страны. Распространенность ХОБЛ напрямую связана с распространенностью табакокурения. Помимо этого, во многих странах к основным факторам риска относятся загрязнение воздуха окружающей среды, на производстве и в помещениях (в результате сжигания древесины и других видов топлива из биомассы) [3].

Показатели заболеваемости и распространенности ХОБЛ также значительно различаются в зависимости от методов, используемых для установления, диагностики и классификации болезни [4]. Различия в определении заболевания не позволяют сопоставить распространенность и медико-социальную значимость ХОБЛ в разных регионах мира, что привело к появлению исследований «Бремя легочных заболеваний» (*Burden of Lung Disease – BOLD*) и «Латиноамериканский проект по исследованию обструктивных заболеваний легких» (*Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease –*

PLATINO) [5, 6]. Последние данные свидетельствуют о стабилизации или снижении распространенности ХОБЛ в некоторых развитых странах, однако вследствие трудностей при диагностике и частой гиподиагностики ХОБЛ снижается достоверность данных о смертности [7, 8].

По результатам ранее проведенных эпидемиологических исследований установлено, что распространенность хронических респираторных заболеваний в Российской Федерации колеблется от 17 до 21 %. Заболеваемость ХОБЛ различается в России в пределах 6–10 % [9]. Однако распространенность ХОБЛ в России, как и во многих других странах, недооценена, т. к. диагностируется только у 1/3 больных [10, 11]. Ранее сообщалось, что согласно подтвержденным специалистами данным, распространенность ХОБЛ в Красноярском крае составляет 10,6 на 1 000 жителей региона [12]. По оценкам исследователей Глобального альянса против хронических респираторных заболеваний (GARD, 2011), истинная распространенность ХОБЛ составляла приблизительно 15,3 %, что в 7–8 раз превосходит показатели, основанные на официальных данных [10].

Клиническое течение заболевания

Прогрессивное ухудшение при ХОБЛ традиционно иллюстрировалось кривой Флетчера–Пето, на которой показано ускоренное снижение функции легких с течением времени [13]. В одно из когортных исследований были включены пациенты ($n = 73\ 106$), впервые госпитализированные с диагнозом ХОБЛ в 1990–2005 гг., 50 580 из них умерли в течение 17 лет наблюдения, однако 50 и 75 % всех смертей произошли через 3,6 и 7,7 года соответственно. Среднее время от 1-го до 2-го обострения, при которых потребовалась госпитализация, составляло около 5 лет, а в период от 9-го до 10-го обострения оно уменьшилось до < 4 мес. После 2-го обострения риск

последующего тяжелого обострения увеличился в 3 раза, а после 10-го обострения по сравнению с 1-м – в 24 раза. Течение ХОБЛ подразумевает быстрое ухудшение состояния здоровья после 2-го тяжелого обострения и высокую смертность в течение нескольких недель после каждого тяжелого обострения (рис. 1) [14].

Таким образом, тяжелые обострения ХОБЛ оказывают независимое негативное влияние на прогноз пациента. Риск смерти прямо пропорционален частоте тяжелых обострений, особенно если для их купирования необходима госпитализация [15]. По данным метаанализа [16], тяжелое обострение ХОБЛ, в случае которого требуется госпитализация, приводит к увеличению риска смерти не только во время госпитализации, но также в период после выписки и существенно влияет на общую смертность от ХОБЛ.

Предикторы смерти при хронической обструктивной болезни легких

Смерть, вызванная заболеванием, – одно из тяжелых последствий болезни. ХОБЛ сама по себе является предиктором риска смерти, поскольку риск смерти значительно выше среди пациентов с ХОБЛ при сравнении с лицами без такового заболевания ($p = 0,001$) [9]. В период с 1990 по 2010 гг. в списке ведущих причин смерти в мире ХОБЛ переместилась с 4-го места на 3-е, несмотря на снижение общей смертности на 7 % за тот же период [4].

Благодаря крупным эпидемиологическим исследованиям в области ХОБЛ в настоящее время имеется достаточно данных о возможных индикаторах повышенной смертности от ХОБЛ – т. н. предикторах неблагоприятного прогноза. Прогнозировать выживаемость у больных ХОБЛ позволяют множество факторов, отражающих как процесс развития респираторных заболеваний (обструкция воздушно-

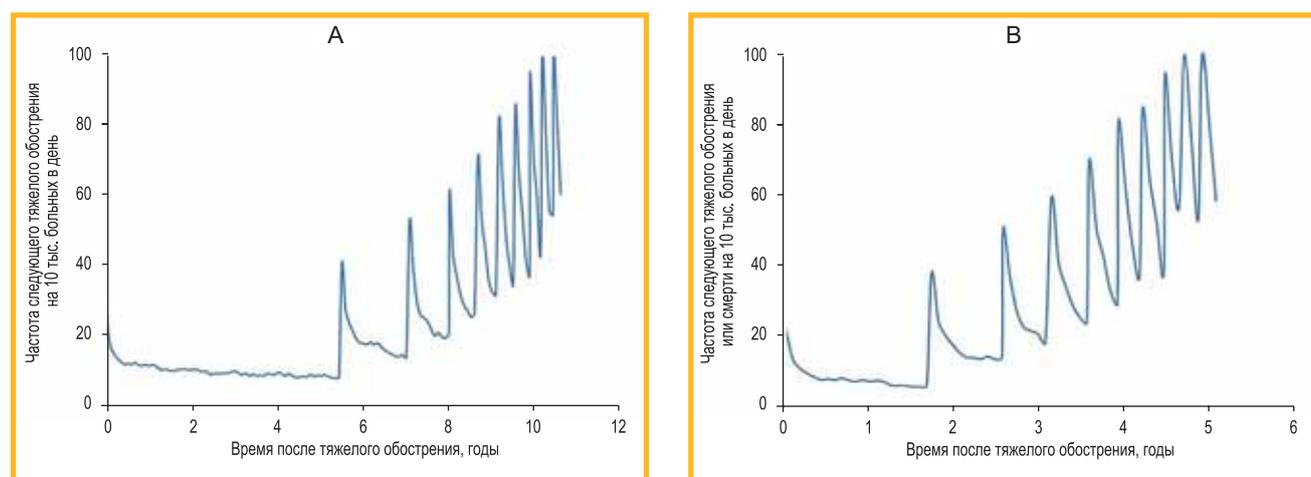


Рис. 1. Риск последующих обострений хронической обструктивной болезни легких с госпитализацией (на 10 тыс. больных в день) от момента первой госпитализации с указанием времени развития последующих обострений при использовании: А – среднего времени между обострениями при условии выживаемости и смерти в качестве конкурирующих рисков; В – среднего времени между обострениями как времени до следующего обострения или смерти (что наступит первым). Адаптировано из [14]

Figure 1. A risk of subsequent acute exacerbations of COPD requiring hospital admission (per 10,000 of patients daily) after the index hospitalization, and time to the first exacerbation (the mean time between exacerbations): A, if survival and death are concurrent risk factors; B, time to the first event (exacerbation or death). Modified from [14]

го потока, гипоксемия, гиперкапния, гиперинфляция легких, толерантность к физической нагрузке – ТФН), так и сопутствующие заболевания (анемия, снижение массы тела и кахексия) [17, 18]. Важен также такой фактор, как возраст больных. Например, в Канаде смертность в течение 1 года среди пациентов с ХОБЛ любой степени тяжести составляла от 4,1 % у больных в возрасте 45 лет и старше до 27,7 % у пациентов 65–100 лет [19].

Несмотря на то, что объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) остается самым важным физиологическим показателем тяжести обструкции воздушного потока при ХОБЛ, его прогностическая ценность для показателей смертности незначительна, особенно при его значении > 50 %_{долж.} [20]. Оценка риска смерти у пациентов с ХОБЛ была улучшена за счет использования не только ОФВ₁, но и многомерных показателей, таких как VODE (индекс массы тела, ОФВ₁, тяжесть одышки и ТФН), ADO (возраст, тяжесть одышки и ОФВ₁) и DOSE (тяжесть одышки, ОФВ₁, табакокурение и частота обострений), а не только ОФВ₁ [21, 22]. В проспективном исследовании *J. Steer et al.* проанализированы данные больных с обострением ХОБЛ ($n = 920$), госпитализированных в стационар; в ходе работы выделены 5 наиболее сильных предикторов летального исхода и разработана новая шкала DECAF (диспноэ, эозинопения, консолидация, ацидоз и фибрилляция предсердий), валидизированная для оценки прогноза больных ХОБЛ [23].

Среди других функциональных параметров, выступающих в роли предикторов прогноза, отмечается соотношение инспираторной (ИЕЛ) и общей (ОЕЛ) емкости легких. Данные показатели отражают выраженность статической гиперинфляции легких. В когортном исследовании у больных ХОБЛ ($n = 689$) оценка гиперинфляции производилось по индексу ИЕЛ / ОЕЛ. По результатам анализа Каплана–Мейера показано значительное снижение

выживаемости больных при значениях индекса ИЕЛ / ОЕЛ ≤ 25 % по сравнению с таковой при показателях ИЕЛ / ОЕЛ > 25 % (32 мес. vs 36 мес. соответственно; $p < 0,001$) (рис. 2) [24].

Обострение хронической обструктивной болезни легких

В рамках стратегии Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) обострение ХОБЛ определяется как «острое нарушение, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов пациента, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии» [1]. Обострение ХОБЛ как причина поступления больного в стационар составляет около 7 % всех причин госпитализаций. Обострение ХОБЛ широко распространено; так, в канадском исследовании [25] пациенты с обострением ХОБЛ составили 4 % от общего числа госпитализированных в отделение скорой помощи, смертность при каждом обострении с госпитализацией составила 2,5 %.

Частота обострений ХОБЛ в значительной степени коррелирует с ухудшением функциональных легочных показателей (у многих пациентов после обострения показатели не возвращаются к исходным), историей обострений, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в анамнезе и снижением качества жизни [26]. Обострение ХОБЛ может приводить к пневмотораксу, дыхательной недостаточности (ДН) и летальному исходу.

Замечено, что обострения ХОБЛ чаще всего развиваются в осенне-зимние месяцы. Этиологию обострений ХОБЛ можно разделить на 3 основные категории:

- инфекция, вызывающая подавляющее большинство обострений ХОБЛ и обусловленная бактериями, вирусами или их сочетанием (чаще всего

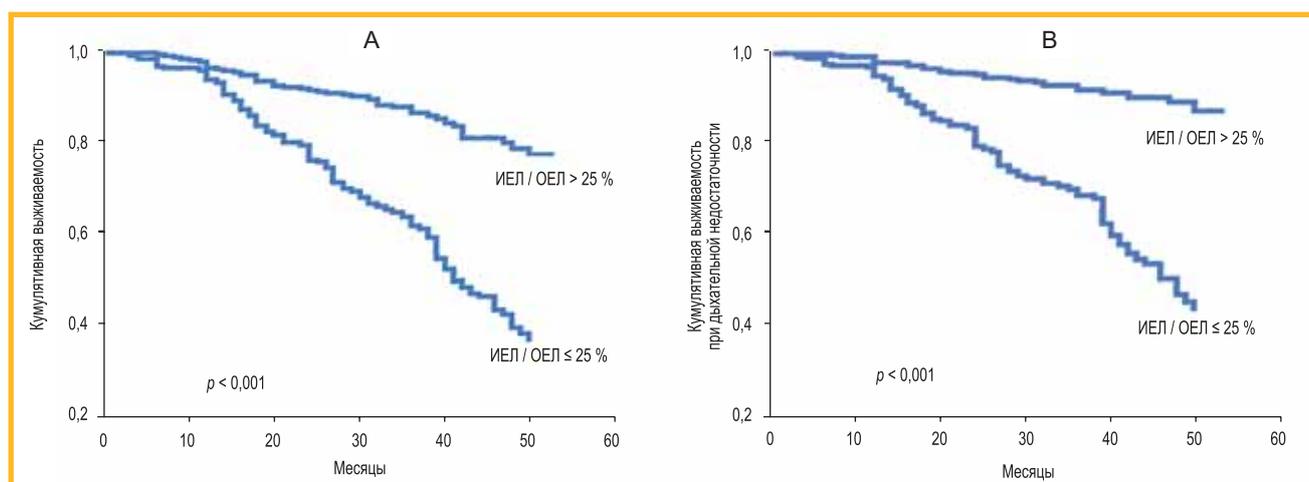


Рис. 2. Измерение статической гиперинфляции легких по соотношению ИЕЛ / ОЕЛ с использованием уровня 25 % в качестве порогового значения. Показаны кривые Каплана–Мейера для смерти: А – от всех причин, В – от дыхательной недостаточности. Выживаемость в группах больных с показателем ИЕЛ / ОЕЛ > 25 % и ≤ 25 % значимо различалась ($p < 0,001$). Адаптировано из [24]

Примечание: ИЕЛ – инспираторная, ОЕЛ – общая емкость легких.

Figure 2. Static lung hyperinflation measured by IC/TLC ratio with IC/TLC ≤ 25 % as the cut-off value. Kaplan–Meyer survival curves are shown: A, for all-cause death; B, for death from respiratory failure. Survival in patients with IC/TLC > 25 % or ≤ 25 % was significantly different ($p < 0.001$). Modified from [24]

вирусами, однако вторичное бактериальное заражение происходит примерно в 60 % случаев);

- воспаление дыхательных путей из-за неинфекционного источника, например загрязнения воздуха, воздействия производственных газов и частиц;
- сопутствующая патология, дестабилизирующая ХОБЛ – пневмоторакс, тромбоз эмболия, сердечная недостаточность, закупорка просвета бронха слизью, вызывающая впоследствии ателектаз, тревога / депрессия или пониженная температура окружающей среды [27].

Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. У больных с тяжелыми нарушениями воздушного потока (III–IV по GOLD) значение приобретает *Pseudomonas aeruginosa*. Однако причина обострения в 1/3 случаев остается невыявленной. Для определения причины обострения ХОБЛ *M. MacDonald et al.* предложено ввести мнемонический код (см. таблицу) [27].

Недавно появились работы, посвященные выделению фенотипов обострений ХОБЛ. *M. Bafadhel et al.* на основании изучения обострений ХОБЛ и биомаркеров, ассоциированных с клиническим фенотипами обострений, выявлены 4 биологических кластера обострений ХОБЛ: обострения, ассоциированные с бактериями (35 %); обострения, ассоциированные с вирусами (34 %); обострения, ассоциированные с эозинофилией мокроты и / или крови (24 %) и мало-воспалительные обострения (11 %) [28].

Классификация обострений хронической обструктивной болезни легких

Клиническая картина зависит от тяжести течения как самой ХОБЛ, так и от ее обострений. Степень тяжести обострения может быть следующей:

- легкая – для лечения требуется назначение только бронходилататоров короткого действия;
- среднетяжелая – необходимы бронходилататоры короткого действия + антибактериальные препараты (АБП) и / или пероральные глюкокортикоиды;

Таблица

Мнемонический код причин обострений хронической обструктивной болезни легких. Адаптировано из [27]

Table

A mnemonic code for causes of during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Modified from [27]

Код	Причины	
A	Airway viral infection	Вирусная инфекция дыхательных путей
B	Bacterial infection	Бактериальная инфекция
C	Co-infection	Коинфекция
D	Depression/anxiety	Депрессия / тревожность
E	Embolism (pulmonary)	Эмболия (ТЭЛА)
F	Failure (cardiac)	Недостаточность (сердечная)
G	General environment	Внешняя среда
X	Unknown	Неизвестно

Примечание: ТЭЛА – тромбоз эмболия легочной артерии.

- тяжелая – показана госпитализация или посещения отделений неотложной помощи; может сопровождаться острой ДН [1].

Также в зависимости от клинических признаков у госпитализированных рекомендована следующая классификация:

- без ДН: частота дыхательных движений (ЧДД) – 20–30 в минуту; вовлечение в акт дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры, нарушения сознания и повышение парциального напряжения углекислоты в артериальной крови (PaCO₂) отсутствуют; гипоксемия устраняется при помощи кислородотерапии через маску Вентури (фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂) – 28–35 %);
- с острой ДН без угрозы для жизни: ЧДД > 30 в минуту; в акте дыхания участвует вспомогательная дыхательная мускулатура, нарушения сознания отсутствуют; гипоксемия устраняется кислородотерапией через маску Вентури (FiO₂ – 35–40 %); PaCO₂ повышается по сравнению с исходным уровнем или до 50–60 мм рт. ст.;
- с острой ДН и угрозой для жизни: ЧДД > 30 в минуту; в акте дыхания участвует дополнительная дыхательная мускулатура; отмечаются нарушения сознания; гипоксемия не устраняется при кислородотерапии через маску Вентури или необходима FiO₂ > 40 %; PaCO₂ повышается по сравнению с исходным уровнем или > 60 мм рт. ст., либо имеется ацидоз (pH ≤ 7,25) [1].

В клинической практике обычно используются критерии *N.R. Anthonisen*, выведенные в результате двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в ходе которого оценивалась роль АБП у пациентов с обострением ХОБЛ. Данная трехступенчатая система базируется на 3 основных симптомах: увеличение объема мокроты, гнойности мокроты и усиление одышки, что хорошо коррелирует с эффективностью лечения обострений ХОБЛ с помощью АБП. При обострениях 1-го типа при терапии АБП снижается риск неудачного исхода, в то время как эффект АБП при обострениях 3-го типа практически не наблюдается [29].

Дыхательная недостаточность при обострении хронической обструктивной болезни легких

В клинических исследованиях с участием больных с умеренной степенью ХОБЛ (ОФВ₁ – 70 % долж.), распространенность ДН, оцененная по использованию кислорода, составляла 2–4 %, в то время как в рамках Национального исследования способов лечения эмфиземы (NETT) кислород использовался у 80 % пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ [30]. Тем не менее существует несколько исследований, в которых оценивается сплошная выборка пациентов, которым оказывалась первичная медико-санитарная помощь, при этом истинная распространенность ДН, остается, вероятно, намного ниже указанной [31]. В ходе аудита пациентов с ХОБЛ в Великобритании ДН или легочное сердце (*cor pulmonale*) были выявлены

ны только у 5 из 397 пациентов, что соответствует распространенности около 1 % в общей популяции больных ХОБЛ [32].

При обострении ХОБЛ отмечается ухудшение вентилиционно-перфузионного баланса (V/Q). За счет триггера обострения, обычно вирусного или бактериального, воспаление дыхательных путей резко усиливается, провоцируя повышенную секрецию слизи, отек слизистой оболочки и бронхоспазм [33]. Это вызывает значительное ограничение потока выдыхаемого воздуха, которое в сочетании с тахипноэ приводит к усилению гиперинфляции и аномальному дыханию. Легочное сосудистое сопротивление и давление в легочных артериях резко повышается, что в сочетании с сердечной дисфункцией снижает приток крови к капиллярной сети альвеол [31]. Однако перфузия в слабовентилируемых отделах легких непропорционально увеличивается, что еще сильнее усугубляет системную гипоксемию [34] (рис. 3).

Гиперкапния и респираторный ацидоз неразрывно связаны и лучше всего их рассматривать в комплексе. Иногда воздействию повышенного $PaCO_2$ на конкретную систему органов противопоставляется эффект ацидоза. Доказана связь между ненадлежащим уровнем кислорода в крови из-за использования высококонцентрированного кислорода и развития тяжелого респираторного ацидоза при обострении ХОБЛ с повышенным риском смерти или необходимостью механической вентиляции [35, 36].

Известно, что изменения уровня CO_2 модулируют тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей.

В ходе нескольких исследований установлено, что гиперкапния является маркером неблагоприятного прогноза для пациентов с обструктивным заболеванием легких, таким как ХОБЛ [37]. Кроме того, в последнее время получено все больше доказательств того, что стратегия механической вентиляции (неинвазивной или инвазивной), направленная на снижение $PaCO_2$, может иметь благоприятные эффекты, в т. ч. увеличение объема форсированного выдоха, улучшение качества жизни и снижение смертности у пациентов с гиперкапнией и ХОБЛ [38].

Заключение

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе, при этом тяжелые обострения ХОБЛ оказывают независимое негативное влияние на прогноз течения заболевания у пациента. Показано, что риск смерти прямо пропорционален частоте обострений, особенно если для их купирования требуется госпитализация. К ключевым предикторам неблагоприятного прогноза ХОБЛ относятся возраст пациентов, низкие значения $ОФВ_1$, выраженность легочной гиперинфляции, снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови и повышение $PaCO_2$, легочная гипертензия, низкий индекс массы тела, снижение ТФН, частые обострения и коморбидные состояния. Оценка риска смерти при ХОБЛ улучшилась не только за счет значений $ОФВ_1$, но и при использовании многомерных показателей, таких как BODE, ADO, DOSE и DECAF.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Disclaimer

The author declares no conflict of interest.

Литература / References

1. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian experience of creating clinical COPD guidelines and a clinical decision making algorithm. *Int. J. COPD*. 2018; 13: 183–187.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
3. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (5): 693–718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST.
4. Rosenberg S.R., Kalhan R., Mannino D.M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality, and risk factors. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 36 (4): 457–469. DOI: 10.1055/s-0035-1555607.
5. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370 (9589):741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
6. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005; 366 (9500): 1875–1881. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67632-5.



Рис 3. Патологические процессы, лежащие в основе ухудшения дыхательной недостаточности при обострении хронической обструктивной болезни легких. Адаптировано из [31]

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДП – дыхательные пути; V/Q – вентилиционно-перфузионный баланс.

Figure 3. Mechanisms underlying worsened respiratory failure during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Modified from [31]

7. Soriano J.B., Ancochea J., Miravittles M. et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997 – 2007. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (4): 758–765. DOI: 10.1183/09031936.00138409.
8. Duong M., Islam S., Rangarajan S. et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (8): 599–609. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70164-4.
9. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
10. Artyukhov I.P., Arshukova I.L., Dobretsova E.A. et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Krasnoyarsk region, Russia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1781–1786. DOI: 10.2147/COPD.S79601.
11. Ciapponi A., Alison L., Agustina M. et al. The epidemiology and burden of COPD in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *COPD.* 2014; 11 (3): 339–350. DOI: 10.3109/15412555.2013.836479.
12. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (8): 1398–1420.
13. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1: 1645e8.
14. Suissa S., Dell’Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
15. Soler-Cataluna J., Martinez-Garcia M., Roman S. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60 (11): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
16. Hoogendoorn M., Hoogenveen R.T., Rutten-van Mölken M.P. et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modeling approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 508–515. DOI: 10.1183/09031936.00043710.
17. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (5): 809–814. DOI: 10.1183/09031936.03.00031403.
18. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969. DOI: 10.1183/09031936.00012408.
19. Nie J.X., Wang L., Upshur R.E. Mortality of elderly patients in Ontario after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (8): 485–489.
20. Celli B.R. Predictors of mortality in COPD. *Respir. Med.* 2009; 104 (6): 773–779. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.017.
21. Puhan M.A., Garcia-Aymerich J., Frey M. et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet.* 2009; 374 (9691): 704–711. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61301-5.
22. Jones R.C., Donaldson G.C., Chavannes N.H. et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (12): 1189–1195. DOI: 10.1164/rccm.200902-0271OC.
23. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012; 67: 970–976. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202103.
24. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 591–597. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC.
25. Brulotte C.A., Lang E.S. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Emergency Department. *Emerg. Med. Clin. N. Am.* 2012; 30 (2): 223–247. DOI: 10.1016/j.emc.2011.10.005.
26. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–38. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
27. MacDonald M., Beasley R.W., Irving L. et al. A hypothesis to phenotype COPD exacerbations by aetiology. *Respirology.* 2011; 16: 264–268. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01908.x.
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. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
29. 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. DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
30. Martinez F.J., Foster G., Curtis J.L. et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (12): 1326–1334. DOI: 10.1164/rccm.200510-1677OC.
31. Brill S.E., Wedzicha J.A. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 1241–1252. DOI: 10.2147/COPD.S41476.
32. Roberts C.M., Stone R.A., Buckingham R.J. et al. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax.* 2011; 66 (1): 43–48. DOI: 10.1136/thx.2010.153114.
33. Wedzicha J.A., Singh R., Mackay A.J. Acute COPD exacerbations. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 157–163. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.11.001.
34. Barberá 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 (6): 1285–1291.
35. O’Driscoll B.R., Howard L.S., Earis J. et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax.* 2017; 72 (Suppl. 1): ii1–ii90. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209729.
36. Roberts C.M., Stone R.A., Buckingham R.J. et al. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax.* 2011; 66: 43–48. DOI: 10.1136/thx.2010.153114.
37. Köhnlein T., Windisch W., Köhler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomized, controlled clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (9): 698–705. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5.
38. Windisch W. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1328–1336. DOI: 10.1183/09031936.00066407.

Физическая реабилитация больных хроническими респираторными заболеваниями: оптимальная организация при ограниченных ресурсах

М.Г.Сычева

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы»: 105120, Москва, ул. Земляной Вал, 53

Информация об авторе

Сычева Марина Генриховна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации больных с заболеваниями бронхолегочной системы Государственного автономного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (916) 974-68-63; e-mail: sytchevameister@gmail.com

Резюме

Пулмонологическая реабилитация (ПР) является неотъемлемой частью комплексного лечения больных хроническими респираторными заболеваниями (ХРЗ). «Краеугольным камнем» реабилитационных программ при ХРЗ являются физические тренировки (ФТ). Целью предлагаемого обзора является ознакомление практикующих врачей с возможностями организации эффективных программ физической реабилитации пациентов с ХРЗ в условиях ограниченных ресурсов медицинских учреждений. Выбор типа реабилитационных мероприятий зависит не только от нужд и целей конкретного больного, но и от оснащения реабилитационного центра. Возможности лечебных учреждений часто ограничены и не позволяют использовать все современные технологии ПР. Тем не менее при использовании наиболее физиологичных и недорогих методик ФТ (дыхательная гимнастика, дозированная ходьба, силовые упражнения) в различных сочетаниях улучшается физическое состояние больных ХРЗ, что позволяет адаптировать их к повседневной жизни и ориентировать на поддержание здоровья.

Ключевые слова: пулмонологическая реабилитация, физическая реабилитация, хронические респираторные заболевания.

Для цитирования: Сычева М.Г. Физическая реабилитация больных хроническими респираторными заболеваниями: оптимальная организация при ограниченных ресурсах. *Пулмонология*. 2018; 28 (1): 110–117. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-110-117

Physical rehabilitation of patients with chronic respiratory diseases: the optimal organization under limited resources

Marina G. Sycheva

Moscow State Academic and Practical Center for Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department: ul. Zemlyanoy val 53, Moscow, 105120, Russia

Author information

Marina G. Sycheva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Medical Rehabilitation for Patients with Respiratory Diseases, Moscow State Academic and Practical Center for Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department; tel.: (916) 974-68-63; e-mail: sytchevameister@gmail.com

Abstract

Pulmonary rehabilitation is an important part of management of patients with chronic respiratory diseases. Physical exercise is a key issue of rehabilitation programs in patients with chronic respiratory diseases. The aim of this review was to describe potential ways to organize effective physical rehabilitation programs for patients with chronic respiratory diseases in a medical institution with limited resources. The choice of rehabilitation mode is related to the needs and the goals of the patient and available equipment. Medical facilities are often limited in their resources and failed to use all modern rehabilitation techniques. Nevertheless, the most physiological and inexpensive rehabilitation techniques, such as (breathing techniques, dosed walking, strength training, could improve functional status and daily activity of patients with chronic respiratory diseases and encourage them to wellness management.

Key words: pulmonary rehabilitation, physical rehabilitation, chronic respiratory diseases.

For citation: Sycheva M.G. Physical rehabilitation of patients with chronic respiratory diseases: the optimal organization under limited resources. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 110–117 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-110-117

В настоящее время пулмонологическая реабилитация (ПР) рассматривается как интегрированная помощь, определяемая Всемирной организацией здравоохранения как концепция, объединяющая ресурсы, доставку, управление и организацию служб, связанных с диагностикой, лечением, уходом, реабилитацией и содействием здоровью [1]. В результате интеграции этих служб улучшается доступность, качество, эффективность медицинской помощи

и удовлетворение нужд пациента с целью уменьшения симптомов, увеличения физической активности, улучшения связанного со здоровьем качества жизни и повышения физического и эмоционального участия пациента в повседневной жизни. В этом случае ПР обеспечивает возможность координирования помощи на всех этапах клинического течения каждого заболевания в отдельности [2, 3]. На сегодняшний день ПР – неотъемлемая часть комплексного

лечения лиц с хроническими респираторными заболеваниями (ХРЗ). Эффективность ПР для больных любого возраста при любой тяжести и фазе (стабильное течение / обострение) заболевания доказана по результатам многочисленных клинических исследований. Общие рекомендации по организации программы ПР подробно изложены в документах по ПР Американского торакального и Европейского респираторного обществ [2], а также в обзорных статьях последних лет. В предлагаемом обзоре приводятся необходимые для практического врача основные положения по проведению реабилитационных программ в условиях ограничения ресурсов.

Чтобы реабилитационные мероприятия были максимально эффективными и безопасными для больного ХРЗ, перед началом ПР необходимо провести обследование для оценки исходной толерантности к физической нагрузке (ТФН) и подбора индивидуальной программы (выбор вида, частоты, продолжительности и интенсивности нагрузки, необходимость подключения кислородотерапии, других специальных методов реабилитации). Противопоказаниями для включения в программу физической реабилитации являются заболевания, препятствующие проведению физических тренировок (ФТ) – нарушения зрения, слуха, речи; тяжелые неврологические, ортопедические и психические расстройства, выраженный когнитивный синдром; сопутствующие заболевания, при наличии которых значительно увеличивается риск осложнений при физической нагрузке (нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда < 1 мес. назад; тяжелая артериальная гипертензия; неконтролируемая аритмия; активный миокардит или перикардит; недавняя тромбоэмболия легочной артерии; тромбофлебит; тяжелая легочная гипертензия; рефрактерная сердечная недостаточность; терминальная печеночная и почечная недостаточность; неконтролируемый сахарный диабет; опухоль с метастазами); наркотическая и алкогольная зависимость.

ФТ являются основой программ медицинской реабилитации больных различного профиля, в т. ч. ХРЗ. В ФТ включены специальные комплексы дыхательной и общей лечебной физкультуры, различные виды дозированной ходьбы (простая, скандинавская, тредмил), занятия на тренажерах (циклических и силовых), тренировки дыхательных мышц, гидрокинезитерапия, плавание и др. Показано, что в группах пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) эффективны все виды ФТ [4]. При формировании программы физической реабилитации больных ХРЗ важно соблюдать такие факторы, как выбор адекватных реабилитационных методик, правильная последовательность назначения и расстановка упражнений, их совместимость, определение кратности проведения, возможность сочетания упражнений с учетом показаний и противопоказаний, использование способов контроля состояния пациентов в процессе проведения ФТ. Реабилитационные мероприятия должны сопровождаться оптимальной лекарственной терапией – доказано, что такое сочетание дает наилучший лечебный эффект [5].

Особенности физической реабилитации у больных ХРЗ (кроме ХОБЛ) [2] представлены в таблице.

Выбор типа реабилитационных мероприятий зависит от нужд и целей конкретного пациента, а также от оснащения реабилитационного центра. Возможности лечебных учреждений часто ограничены и не всегда позволяют использовать все современные технологии ПР. Основные требования к организации ФТ при ограниченных ресурсах включают в себя наличие пространства для проведения тестирования пациентов (коридор достаточного размера или пешеходная дорожка на улице, подходящая для выполнения теста с 6-минутной ходьбой (6-МШТ), тренажерный зал для лечебной физкультуры) и определенный набор оборудования [6]. В минимально необходимый набор входят пульсоксиметр, монитор сердечного ритма, тонометр, одометр

Таблица
Особенности физической реабилитации у больных хроническими респираторными заболеваниями (кроме хронической обструктивной болезни легких)

Table
Physical rehabilitation in patients with chronic lung diseases (excluding chronic obstructive pulmonary disease)

Нозологическая форма	Эффект	Специальные рекомендации
Интерстициальные заболевания	Увеличение показателей 6-МШТ, но в меньшей степени, чем при ХОБЛ*	Дополнительная O ₂ -терапия ввиду десатурации, связанной с нагрузкой; мониторингирование SPO ₂
Бронхоэктазы	Увеличение расстояния и продолжительности при шаттл-тесте**	Сочетание общей ФТ с ТИМ
БА	Улучшение общего состояния и КЖ, снижение симптомов БА, тревоги, депрессии	Ингаляционные бронходилататоры перед ФТ***, разогревающая разминка, интервальные тренировки
Рак легких (послеоперационная реабилитация)	Увеличение выносливости при ходьбе, ТФН, снижение одышки и утомляемости	Дозированная ходьба в раннем послеоперационном периоде. Другие виды аэробных интервальных тренировок через ≥ 30 дней после операции
Операции по уменьшению объема легких	Преодоление дезадаптации, улучшение ТФН, мышечной силы, КЖ. Снижение одышки	Мониторирование SPO ₂ ; ранняя послеоперационная мобилизация; обучение методам дренажной функции

Примечание: * – в течение 6 мес. все преимущества нивелируются; ** – преимущества, эквивалентные по величине тем, которые наблюдаются при хронической обструктивной болезни легких, сохранялись спустя 3 мес. только в группах, где проводились тренировки инспираторных мышц в сочетании с общими физическими тренировками; *** – для уменьшения симптомов во время тренировки; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; SPO₂ – насыщение артериальной крови кислородом; ФТ – физическая тренировка; ТИМ – тренировка инспираторных мышц; КЖ – качество жизни; ТФН – толерантность к физической нагрузке.

Notes: *, all benefit is lost in 6 months; **, benefit equivalent to that in chronic obstructive pulmonary disease have continued in 3 months only in groups with IMT combined with general physical exercise; ***, to diminish symptoms during physical exercise.

(устройство для измерения пройденного расстояния при проведении 6-МШТ; можно использовать педометр или соответствующие приложения в смартфоне для определения количества шагов в день и времени ходьбы), секундомер, беговая дорожка, гантели, лестничный тренажер, портативный источник кислорода и носовые канюли. *Оптимальный* набор дополнительно включает многофункциональный силовой тренажер / *multigym*, стационарный циклический тренажер (велотренажер), спирометр, глюкометр, тренажер дыхательных мышц, роллатор («ходунки» на 4 колесах), что вполне согласуется со списком оборудования для реабилитации больных с соматическими заболеваниями (в т. ч. бронхолегочными), представленном в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.12 № 1705н «Порядок организации медицинской реабилитации» в приложениях № 15 (для стационара) и № 21 (в амбулаторных условиях).

Общий алгоритм ФТ (в зависимости от возможностей пациента [2]) следующий: частота — от 2–3 раз в неделю до ежедневных на протяжении ≥ 6 –8 нед. [7, 8]; продолжительность занятий — от 10 до 45 мин, интенсивность — от 50 % максимального потребления кислорода [9] или максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) по возрасту (220 минус возраст). При возможности рекомендуется тренировка физической выносливости на уровне нагрузки, соответствующей 60–70 % ограничиваемого симптомами максимума [10], или чтобы ЧСС составляла 50–80 % от достигнутой максимальной ЧСС при нагрузочном тесте. Общий объем работы за период ФТ также должен составлять 50–70 % от объема работы, выполненного при нагрузочном тестировании. Возможно также использование шкал оценки степени одышки и индекса индивидуального восприятия нагрузки Борга [2]: пациент может продолжать нагрузку до развития субъективно среднетяжелой или тяжелой одышки (значение шкалы Борга 4–5) или индекса индивидуального восприятия нагрузки, что довольно трудно (12–14 баллов по оригинальной шкале Борга от 6 до 20 либо 4–6 баллов — по упрощенной шкале от 0 до 10) и часто считается целевой интенсивностью ФТ. Тем не менее при ФТ как низкой, так и высокой интенсивности улучшается состояние здоровья больных ХОБЛ [11]. Правильно организованные ФТ считаются безопасными для больных ХРЗ [6]. Однако чтобы избежать осложнений, перед началом занятий необходимо измерять ЧСС, SpO₂ и выраженность одышки в состоянии покоя, а во время проведения ФТ следует постоянно отслеживать изменения ряда параметров гемодинамики и газообмена (в идеале — с помощью системы телеметрического мониторинга) и клинического состояния больного (артериальное давление, ЧСС, частота дыхательных движений, насыщение гемоглобина кислородом, уровень СО₂ в конце выдоха; появление жалоб на болезненность мышц, сни-

жение силы или выносливости, утомление после тренировочного сеанса). При появлении у пациента боли за грудиной, тошноты, головокружения упражнения необходимо прекратить.

Для достижения наилучших результатов ФТ должна состоять из следующих компонент [12]: разминка и растяжка — 5–10 мин (особое внимание — на вспомогательные дыхательные мышцы, икроножные и четырехглавые); динамическая (аэробная) нагрузка (ходьба, велоэргометр, тредмил) — 20–30 мин с последующим увеличением до 45 мин, силовая тренировка (гантели, эспандеры, силовые тренажеры) — 8–12 повторений с постепенной интенсификацией («перегрузка») за счет увеличения массы тела / сопротивления, числа повторений, видов ФТ и / или сокращения периодов отдыха; заключительная часть — 5–10 мин с упражнениями низкой интенсивности (медленная ходьба), растяжка.

При выборе *дозированной ходьбы* в качестве динамической нагрузки необходимо помнить следующее: при планировании темпа следует учитывать возрастные изменения походки и равновесия человека, уменьшение силы и выносливости мышц нижних конечностей в силу физиологического старения, что ограничивает скорость ходьбы без риска травматизации и падений [13]. При наличии факторов риска интенсивность нагрузки должна быть снижена. Минимальная норма ходьбы — 10 тыс. шагов в день. Если пациент совершает в среднем 7 000 шагов в день — это малоподвижный образ жизни, если в среднем за несколько дней < 5 000 шагов в день — то это сидячий образ жизни¹. Поэтому ФТ в виде дозированной ходьбы рекомендуется проводить от 30 мин до 1 ч в день 5–7 раз в неделю. Успех реабилитационной программы в большей мере связан с увеличением продолжительности нагрузки, и в меньшей — с наращиванием ее интенсивности. Необходимо убедить пациентов использовать педометр, установить индивидуальную «шаговую» цель и при каждой встрече расспрашивать их об уровне физической активности. Каждую неделю время ходьбы в процессе ФТ постепенно увеличивается до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень нагрузки¹ [12]. Скорость увеличения количества шагов в день должна быть индивидуальной. При *скандинавской ходьбе* уменьшается давление на колени и позвоночник, тренируется около 90 % всех мышц тела. Если есть возможность организовать ФТ с использованием этого вида ходьбы, то интенсивность занятия должна быть такой, чтобы ЧСС составляла 50–80 % (в среднем — 75 %) от достигнутой максимальной ЧСС при нагрузочном тесте или 50–70 % от достигнутого максимального уровня нагрузки. Частота — 3 раза в неделю [14]. *Тредмил*, в отличие от простой ходьбы, дает возможность контролировать интенсивность ФТ, меняя не только скорость движения дорожки, но и угол ее наклона. ФТ начинается со спокойной ходьбы в течение 10–15 мин, затем

¹ Troosters T. ERS. Respiratory matters: the experts' blog > General >The allied health professional perspective >Take the active option. 25.10.2015.

нагрузка постепенно увеличивается. Стартовая нагрузка составляет 60 % от максимально переносимой, измеренной при тесте с возрастающей нагрузкой (обычно 40–50 Вт), продолжительность – 30 или 5–15 мин в сочетании с другими тренажерами. Пациента, впервые столкнувшегося с тренировкой на беговой дорожке, необходимо обучить ходьбе по ней. В этом случае в начале обучения, возможно, потребуется снижение скорости ходьбы на 0,5–1,0 км / ч [6] (нормальная скорость человека при ходьбе составляет около 5 км / ч).

Различные виды ходьбы, как и тренировки с использованием стационарного *велозгрома* – оптимальный вариант, если пациент их переносит. Велотренировки оказывают большую удельную нагрузку на четырехглавые мышцы, чем ходьба, и приводят к меньшей десатурации, вызванной физической нагрузкой. Стартовые нагрузки составляют > 60 % от максимально переносимой, измеренной при тесте с возрастающей нагрузкой (обычно 50–60 Вт). Продолжительность – 30 мин (без учета периодов отдыха) [2]. Коррекция интенсивности и продолжительности ФТ осуществляется в зависимости от тяжести симптомов путем учащения периодов отдыха, перехода на интервальный режим тренировки; при очень тяжелых симптомах рекомендуются ФТ низкой интенсивности продолжительностью ≤ 15–20 мин.

Слабость скелетных мышц у больных ХОБЛ воздействует на их способность осуществлять повседневную деятельность и снижает ТФН. *Силовые упражнения* рекомендуются для укрепления мышц ног и борьбы с возрастным снижением мышечной массы и проводятся минимум 2–3 раза в неделю: силовые тренажеры с нагрузками на различные группы мышц (5–15 кг), стартовая нагрузка – 60–70 % от однократной максимальной или нагрузки после 8–12 упражнений; 8–12 повторений с постепенным увеличением на 1–3 раза («перегрузка»), чтобы увеличить силу и выносливость. У пациентов с ХРЗ при сочетании динамических тренировок с силовыми в большей степени улучшаются ТФН и мышечная сила, чем каждая по отдельности, но без чрезмерного увеличения времени ФТ [2]. При тренировке группы верхних мышц с использованием ручного эргометра 40–50 Вт, эспандера, гантелей 1–2 кг увеличивается сила, в большей степени активизируется диафрагмальное дыхание, что, однако, не оказывает влияния на качество жизни и переносимость физических нагрузок [15, 16]. Принципы назначения и темп наращивания тренировок верхней группы мышц такие же, как и для тренировок мышц нижних конечностей.

ФТ с комплексным применением циклических и статодинамических дозированных физических нагрузок при адекватно подобранном режиме у больных ХРЗ является эффективной технологией ПР

и может быть организована даже при небольшом наборе оборудования. Занятия можно проводить по методу круговой тренировки (как в фитнесе, спорте), который нашел широкое применение в ряде европейских стран, а также в некоторых отечественных клиниках. Вначале применяется динамическая нагрузка на циклических тренажерах^{2,3}; ножной велозгrometer с целью циклической нагрузки на нижние конечности для активизации периферического кровообращения самых больших мышечных групп, продолжительность упражнения – 5–10 мин, средняя нагрузка – 55–75 Вт в зависимости от индивидуальной переносимости; после восстановительного периода больной занимается на ручном эргометре, продолжительность – 3–7 мин, нагрузка – 50–65 Вт. Эти этапы тренировки способствуют улучшению легочной вентиляции и «разогреванию» мышц нижней и верхней отделов туловища. Следующий этап – тренировка отдельных групп мышц с целью постановки адекватного диафрагмального дыхания, улучшения бронхиальной проходимости и альвеолярной вентиляции, повышение активности дыхательной мускулатуры. Механические силовые тренажеры следует применять в индивидуальном режиме для каждого больного, нагрузка подбирается эмпирически в зависимости от общего состояния, массы тела и психологического комплаенса пациента, течения основного и сопутствующего заболеваний. На каждом тренажере упражнение для мышц груди, спины, рук или ног повторяется 8–12 раз (вначале – 3–5 раз) в спокойном темпе и плавном ритме со строгой синхронизацией дыхания. Упражнения (5–10 видов) выполняются по круговому методу в положении сидя на выдохе (в большинстве случаев) или вдохе. На завершающем этапе больному предлагается ходьба по тредмилу в спокойном темпе в течение 5–7 мин. Тренировочный день может быть начат / закончен тренировкой дыхательных мышц. Занятия проводятся под наблюдением медицинского персонала.

При общих ФТ функция респираторной мускулатуры не улучшается [17, 18]. *Тренировка дыхательных*, преимущественно инспираторных мышц (ТИМ) является важной составляющей физической реабилитации и особенно эффективна в сочетании с общей ФТ. Это известное утверждение в отношении больных ХОБЛ [19] в значительной степени справедливо и для пациентов с другими ХРЗ. Противопоказаниями являются кровохарканье, буллезная эмфизема и спонтанный пневмоторакс в анамнезе, тяжелое обострение обструктивного заболевания легких, нестабильное течение бронхиальной астмы (БА) и сниженное восприятие одышки, обострение тяжелых сопутствующих заболеваний (тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, тяжелая артериальная гипертензия).

Тренировки дыхательных мышц включают в себя *дыхательную гимнастику и аппаратно-респиратор-*

² Мухарлямов Ф.Ю. Оптимизация программ восстановительной коррекции функционального состояния организма при постинфарктном кардиосклерозе и артериальной гипертензии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.

³ Мухарлямов Ф.Ю., Сычева М.Г., Рассулова М.А. Современные технологии физической реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких: Методические рекомендации. М.; 2014.

ный тренинг — использование специальных устройств для ТИМ и тренировки экспираторных мышц (ТЭМ). Наиболее современным подходом считается применение специальных дыхательных тренажеров. Такие занятия сопровождаются интенсивной физической нагрузкой, охватывающей дыхательную систему, мускулатуру всей верхней части тела, включая диафрагму, мышцы брюшного пресса, плеч. В основе тренировки респираторных мышц лежат такие же принципы, как и при тренировке других скелетных мышц — частота, интенсивность и продолжительность сеансов ФТ, тип тренажера. Подбор того или иного тренажера зависит от способностей пациента и поставленных задач (тренировка силы или выносливости, либо того и другого). Для ТИМ используются [20–22] тренажеры с регулируемым инспираторным сопротивлением (например, побудительный спирометр, задающий определенный уровень нагрузки), пороговой нагрузкой (последняя может меняться в зависимости от максимального инспираторного давления (PI_{max}) пациента, например, *Threshold IMT*, *Powerbreath*), применением нормокапнической гипервентиляции (*SpiroTiger* — система с возможностью добавления кислорода для поддержания постоянного уровня CO_2 и O_2 в артериальной крови и визуальным контролем. Интенсивность ФТ устанавливается в процентах от уровня максимальной вентиляции легких, а размер мешка — на уровне 50–60 % жизненной емкости легких). При ТИМ увеличивается сила и выносливость инспираторных мышц, улучшается стереотип дыхания, снижается одышка, повышается ТФН и качество жизни больных ХРЗ, особенно ХОБЛ со слабостью респираторной мускулатуры [23] и муковисцидозом. Кроме того, ТИМ может быть полезной пациентам с БА, сердечной недостаточностью и нейромышечными заболеваниями. Наиболее доступны и чаще всего используются пороговые тренажеры.

Алгоритм проведения ТИМ следующий: тренирующая нагрузка составляет > 30 % от PI_{max} [24, 25] пациента (пороговые тренажеры). Вначале сеансы могут быть короткими — по 3–5 мин с увеличением времени до 10–30 мин 1–2 раза в день в зависимости от нагрузки (высокая нагрузка не может поддерживаться так же долго, как низкая), 5–7 дней в неделю (≥ 6 нед.). Увеличение нагрузки составляет 5 % в неделю, в зависимости от переносимости. Наиболее эффективны ФТ с умеренной нагрузкой, которые позволяют улучшить максимальную силу, скорость и мощность сокращения, а также выносливость мышц⁴ [26].

Целью ТЭМ является создание положительного давления на выдохе. Напряжение экспираторных мышц при этом имеет тренировочный эффект, в результате чего увеличивается скорость потока выдыхаемого воздуха и снижается гиперинфляция при

физической нагрузке. Кроме этого, сопротивление, создаваемое на выдохе, снижает степень коллапса мелких бронхов, улучшает дренажную функцию бронхиального дерева. Для ТЭМ применяются дыхательные тренажеры с постоянным и осциллирующим положительным давлением на выдохе. К числу первых относится тренажер с пружинным клапаном (*Threshold PEP*). Для мобилизации секрета наиболее доступными являются устройства, позволяющие создавать наряду с положительным давлением на выдохе внутрилегочные высокочастотные осцилляции (осцилляционная вибрация). К таким устройствам относится флаттер (*Flutter*[®]), корнет (*R-C Cornet*[®]), акапелла (*Acapella*[®])⁵ [27].

Алгоритм ТЭМ следующий: тренирующая нагрузка составляет > 30 % (15–60 %) от максимального экспираторного давления пациента; число непрерывно повторяющихся дыхательных циклов — от 5–7 по 2 мин с 2-минутным интервалом до 10–15 или 20–25 по 5–10 мин 1–3 раза в день, 5–7 дней в неделю (≥ 6 нед.) [28]. Когда нет возможности измерить силу дыхательных мышц, целесообразно начинать занятия при помощи дыхательных тренажеров с сопротивления, которые пациент может преодолеть, затрачивая при этом усилия (чем выше нагрузка относительно силы инспираторных и экспираторных мышц пациента, тем большее увеличение силы достигается при тренировке)⁶. Далее каждые 1–2 нед. ФТ пациент повышает сопротивление на 1 градацию.

При ограниченных ресурсах для оптимизации ФТ могут быть использованы следующие доступные стратегии [6]:

- *интервальные тренировки* — тренировки с периодами отдыха. Соотношение тренировка / отдых устанавливается индивидуально. Регулярные перерывы (отдых, работа без или с низкой нагрузкой) помогают снизить одышку и / или усталость мышц. При интервальных ФТ уменьшаются симптомы и улучшается переносимость нагрузок высокой интенсивности, они так же эффективны, как и непрерывные [11, 29];
- при использовании *роллатора* значительно увеличивается дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), поэтому рекомендуется пациентам с низкими показателями 6-МШТ и / или тем, кто нуждается в отдыхе из-за одышки при выполнении 6-МШТ. Фиксация верхних конечностей позволяет вспомогательным мышцам содействовать дыханию за счет уменьшения работы дыхания и минимизации одышки;
- *дополнительное назначение кислорода* («ситуационная» кислородотерапия) во время ФТ оправдано, если при первичном обследовании выявлена клинически значимая десатурация, т. е. снижение насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2)

⁴ Geddes E.L., Reid W.D., Brooks D. et al. A primer on inspiratory muscle trainers. The Buyers' guide to respiratory care products. 2010: 59–67. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/228373385_A_primer_on_inspiratory_muscle_trainers

⁵ Матвеев В.С. Выбор дыхательных тренажеров. Доступно на: <http://spbmk.ru/d/1092996/d/piterosen2015.pdf>

⁶ Белевский А.С., Мешерякова Н.Н. Тренировка инспираторной и экспираторной дыхательной мускулатуры у больных ХОБЛ: Методические рекомендации для врачей. Доступно на: <http://www.obwest.ru/115234>

< 90 % [30]. При кислородной терапии во время физических упражнений уменьшается одышка и повышается ТФН при субмаксимальной рабочей нагрузке (за счет уменьшения минутной вентиляции, динамической гиперинфляции, предотвращения подъема давления в легочной артерии, повышает парциальное напряжение O_2 в артериальной крови). Показана всем пациентам, которым предписана длительная оксигенация. У пациентов с выраженной десатурацией при физической нагрузке позволяет повысить интенсивность ФТ.

Программы ПР исследованы в основном у больных ХОБЛ, однако появляется все больше работ, доказывающих полезность этих программ у больных с другими легочными заболеваниями [31]. ПР может быть полезным дополнением при лечении больных БА за счет снижения одышки и улучшения физических возможностей [32], несмотря на то, что до настоящего времени нет достаточной доказательной базы, подтверждающей эффективность ФТ у этих больных [33]. При физической реабилитации улучшается сердечно-легочная функция, в результате чего при физической нагрузке увеличиваются максимальные потребление кислорода и вентиляция легких. Как отмечается в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА [34], в случае ФТ с аэробной нагрузкой, плавании, тренировке дыхательной мускулатуры улучшается течение БА. Кроме того, ТИМ устраняет отрицательное действие высоких доз системных глюкокортикостероидов на силу этих мышц [35].

Заключение

По данным современных исследований показано, что при проведении реабилитационных мероприятий (аналогичных используемым у больных ХОБЛ — занятия на циклических тренажерах, ТИМ, тренировки мышц брюшного пресса) у больных, оперированных по поводу рака легкого, повышается ТФН, улучшаются функция легких и общее состояние здоровья [36–38].

Проведение программ ПР при подборе оптимальной стратегии вполне осуществимо с небольшим набором оборудования практически в любом медицинском учреждении. При использовании наиболее физиологичных и недорогих методик ФТ в различных сочетаниях улучшается физическое состояние больных ХЗР, они лучше адаптируются к повседневной жизни и ориентируются на поддержание здоровья. После окончания реабилитационной программы необходимо указывать в эпикризе не только вид проведенной ФТ, но и достигнутый уровень и переносимость нагрузки и другие детали, чтобы обеспечить преемственность для каждого последующего этапа реабилитации.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Литература

1. Gröne O., Garcia-Barbero M. Integrated care: a position paper of the WHO European Office for Integrated Health Care Services. *In. J. Integr. Care.* 2001; 1 (1): 21.
2. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 13–64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST.
3. Kruis A.L., Smidt N., Assendelft W.J.J. et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD009437. DOI: 10.1002/14651858.CD009437.pub2.
4. Nici L., ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation: today and tomorrow. *Breathe.* 2010; 6 (4): 305–311. DOI: 10.1183/18106838.0604.305.
5. Santus P., Bassi L., Radovanovic D. et al. Pulmonary rehabilitation in COPD: a reappraisal (2008–2012). *Pulm. Med.* 2013; 2013: 374283. DOI: 10.1155/2013/374283.
6. Jenkins S., Hill K., Cecins N. State of the art: how to set up a pulmonary rehabilitation program. *Respirology.* 2010; 15 (8): 1157–1173. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01849.x.
7. Currie G.P., Douglas J.G. Non-pharmacologic management. *Br. Med. J.* 2006; 332 (7554): 1379–1381. DOI: 10.1136/bmj.332.7554.1379
8. Guell M.R., Cejudo P., Rodriguez-Trigo G. et al. Estándares de calidad asistencial en rehabilitación respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (11): 396–404. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.05.009.
9. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья: Методические рекомендации. Под ред. Бойцова С.А. *Кардиосоматика.* 2016; 7 (1): 5–50.
10. Santos C., Santos J., Morais L. et al. Pulmonary rehabilitation in COPD: effects of two aerobic exercise intensity in patient-centered outcomes — a randomized study. *Chest.* 2011; 140 (4): 853A. DOI: 10.1378/chest.1119544.
11. Zainuldin R., Mackey M.G., Alison J.A. Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (11): CD008008. DOI: 10.1002/14651858.CD008008.pub2.
12. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Бойцов С.А. Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья: Методические рекомендации. М.: Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины; 2015.
13. Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е., Быков А.Т. и др. Дозированная ходьба как надежный метод оздоровления и реабилитации. *Военная медицина.* 2010; (3): 119–127.
14. Breyer M.K., Breyer-Kohansal R., Funk G.C. et al. Nordic walking improves daily physical activities in COPD: a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 112. DOI: 10.1186/1465-9921-11-112.
15. Annegarn J., Meijer K., Lima Passos V. et al. Problematic activities of daily life are weakly associated with clinical characteristics in COPD. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012; 13 (3): 284–290. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.002.
16. Bernard S., Whittom F., Leblanc P. et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (3): 896–901. DOI: 10.1164/ajrccm.159.3.9807034.

17. Tout R., Tayara L., Halimi M. The effects of respiratory muscle training on improvement of the internal and external thoraco-pulmonary respiratory mechanism in COPD patients. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2013; 56 (3): 193–211. DOI: 10.1016/j.rehab.2013.01.008.
18. O'Brien K., Geddes E.L., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2008; 28 (2): 128–141. DOI: 10.1097/01.HCR.0000314208.40170.00.
19. Gosselink R., De Vos J., van den Heuvel S.P. et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 416–425. DOI: 10.1183/09031936.00031810.
20. Crisafulli E., Costi S., Fabbri L.M., Clini E.M. Respiratory muscles training in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007; 2 (1): 19–25.
21. Geddes E.L., O'Brien K., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir. Med.* 2008; 102 (12): 1715–1729. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.07.005.
22. Hill K., Jenkins S.C., Hillman D.R., Eastwood P.R. Dyspnoea in COPD: can inspiratory muscle training help? *Aust. J. Physiother.* 2004; 50 (3): 169–180. DOI: 10.1016/S0004-9514(14)60155-0.
23. Lötters F., van Tol B., Kwakkel G., Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 570–577. DOI: 10.1183/09031936.02.00237402.
24. Lisboa C., Villafranca C., Leiva A. et al. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: effect on exercise performance. *Eur. Respir. J.* 1997 10 (3): 537–542.
25. Черняк А.В. Тренировка инспираторных мышц у больных обструктивными заболеваниями легких. Атмосфера. *Аллергология и пульмонология.* 2009 (2): 2–7.
26. Romer L.M., McConnell A.K. Specificity and reversibility of inspiratory muscle training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (2): 237–244. DOI: 10.1249/01.MSS.0000048642.58419.1e.
27. Абросимов В.Н. Реабилитация больных ХОБЛ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
28. Laciuga H., Rosenbek J.C., Davenport P.W. et al. Functional outcomes associated with expiratory muscle strength training: narrative review. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2014; 51 (4): 535–546. DOI: 10.1682/JRRD.2013.03.0076.
29. Beauchamp M.K., Nonoyama M., Goldstein R.S. et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax.* 2010; 65 (2): 157–164. DOI: 10.1136/thx.2009.123000.
30. Morgan M.D.L. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. *Thorax.* 2001; 56 (11): 827–834. DOI: 10.1136/thorax.56.11.827.
31. Osadnik C.R., Rodrigues F.M.M., Camillo C.A. et al. Principles of rehabilitation and reactivation. *Respiration.* 2015; 89 (1): 2–11. DOI: 10.1159/000370246.
32. Turner L.A., Mickleborough T.D., McConnell A.K. et al. Effect of inspiratory muscle training on exercise tolerance in asthmatic individuals. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011; 43 (11): 2031–2038. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31821f4090.
33. Silva I.S., Fregonezi G.A.F., Dias F.A.L. et al. Inspiratory muscle training for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (9): CD003792. DOI: 10.1002/14651858.CD003792.pub2.
34. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: ППО; 2016. Доступно на: http://pulmo.ru/wp-content/uploads/2016/12/Entsiklopediya_04_astma.pdf
35. Weiner P., Magadle R., Massarwa F. et al. Influence of gender and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with asthma. *Chest.* 2002; 122 (1): 197–201. DOI: 10.1378/chest.122.1.197.
36. Sterzi S., Cesario A., Cusumano G. et al. Post-operative rehabilitation for surgically resected non-small cell lung cancer patients: serial pulmonary functional analysis. *J. Rehabil. Med.* 2013; 45 (9): 911–915. DOI: 10.2340/16501977-1192.
37. Bradley A., Marshall A., Stonehewer L. et al. Pulmonary rehabilitation programme for patients undergoing curative lung cancer surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 44 (4): 266–e271. DOI: 10.1093/ejcts/ezt381.
38. Vandenbos F., Fontas É., Dunais B. et al. Pulmonary rehabilitation after lung resection for tumor – a feasibility study. *Rev. Mal. Respir.* 2013. 30 (1): 56–61. DOI: 10.1016/j.rmr.2012.12.002.

Поступила 02.09.16

References

1. Gröne O., Garcia-Barbero M. Integrated care: a position paper of the WHO European Office for Integrated Health Care Services. *In. J. Integr. Care.* 2001; 1 (1): 21.
2. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 13–64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST.
3. Kruis A.L., Smidt N., Assendelft W.J.J. et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD009437. DOI: 10.1002/14651858.CD009437.pub2.
4. Nici L., ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation: today and tomorrow. *Breathe.* 2010; 6 (4): 305–311. DOI: 10.1183/18106838.0604.305.
5. Santus P., Bassi L., Radovanovic D. et al. Pulmonary rehabilitation in COPD: a reappraisal (2008–2012). *Pulm. Med.* 2013; 2013: 374283. DOI: 10.1155/2013/374283.
6. Jenkins S., Hill K., Cecins N. State of the art: how to set up a pulmonary rehabilitation program. *Respirology.* 2010; 15 (8): 1157–1173. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01849.x.
7. Currie G.P., Douglas J.G. Non-pharmacologic management. *Br. Med. J.* 2006; 332 (7554): 1379–1381. DOI: 10.1136/bmj.332.7554.1379
8. Guell M.R., Cejudo P., Rodriguez-Trigo G. et al. Estandares de calidad asistencial en rehabilitacion respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar cronica. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (11): 396–404. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.05.009.
9. Bubnova M.G., Aronov D.M. Providing physical activity in disabled patients. Methodological guidelines. *Cardiosomatics.* 2016; 7 (1): 5–50 (in Russian).
10. Santos C., Santos J., Morais L. et al. Pulmonary rehabilitation in COPD: effects of two aerobic exercise intensity in patient-centered outcomes – a randomized study. *Chest.* 2011; 140 (4): 853A. DOI: 10.1378/chest.1119544.
11. Zainuldin R., Mackey M.G., Alison J.A. Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (11): CD008008. DOI: 10.1002/14651858.CD008008.pub2.
12. Bubnova M.G., Aronov D.M., Boytsov S.A. Providing physical activity in disabled patients: Methodological guidelines. Moscow: Gosudarstvennyy nauchno-issledovatel'skiy tsentr profilakticheskoy meditsiny; 2015 (in Russian).

13. Malyarenko T.N., Malyarenko Yu.E., Bykov A.T. et al. Dosed walking as a reliable method of rehabilitation. *Voennaya meditsina*. 2010; (3): 119–127 (in Russian).
14. Breyer M.K., Breyer-Kohansal R., Funk G.C. et al. Nordic walking improves daily physical activities in COPD: a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 112. DOI: 10.1186/1465-9921-11-112.
15. Annegarn J., Meijer K., Lima Passos V. et al. Problematic activities of daily life are weakly associated with clinical characteristics in COPD. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012; 13 (3): 284–290. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.002.
16. Bernard S., Whittom F., Leblanc P. et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (3): 896–901. DOI: 10.1164/ajrccm.159.3.9807034.
17. Tout R., Tayara L., Halimi M. The effects of respiratory muscle training on improvement of the internal and external thoraco-pulmonary respiratory mechanism in COPD patients. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2013; 56 (3): 193–211. DOI: 10.1016/j.rehab.2013.01.008.
18. O'Brien K., Geddes E.L., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2008; 28 (2): 128–141. DOI: 10.1097/01.HCR.0000314208.40170.00.
19. Gosselink R., De Vos J., van den Heuvel S.P. et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 416–425. DOI: 10.1183/09031936.00031810.
20. Crisafulli E., Costi S., Fabbri L.M., Clini E.M. Respiratory muscles training in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007; 2 (1): 19–25.
21. Geddes E.L., O'Brien K., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir. Med.* 2008; 102 (12): 1715–1729. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.07.005.
22. Hill K., Jenkins S.C., Hillman D.R., Eastwood P.R. Dyspnoea in COPD: can inspiratory muscle training help? *Aust. J. Physiother.* 2004; 50 (3): 169–180. DOI: 10.1016/S0004-9514(14)60155-0.
23. Lötters F., van Tol B., Kwakkel G., Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 570–577. DOI: 10.1183/09031936.02.00237402.
24. Lisboa C., Villafranca C., Leiva A. et al. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: effect on exercise performance. *Eur. Respir. J.* 1997 10 (3): 537–542.
25. Chernyak A.V. Inspiratory muscle training in patients with obstructive lung diseases. *Atmosfera. Allergologiya i pulmonologiya*. 2009 (2): 2–7 (in Russian).
26. Romer L.M., McConnell A.K. Specificity and reversibility of inspiratory muscle training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (2): 237–244. DOI: 10.1249/01.MSS.0000048642.58419.1e.
27. Abrosimov V.N. Rehabilitation of patients with COPD. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
28. Laciuga H., Rosenbek J.C., Davenport P.W. et al. Functional outcomes associated with expiratory muscle strength training: narrative review. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2014; 51 (4): 535–546. DOI: 10.1682/JRRD.2013.03.0076.
29. Beauchamp M.K., Nonoyama M., Goldstein R.S. et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax*. 2010; 65 (2): 157–164. DOI: 10.1136/thx.2009.123000.
30. Morgan M.D.L. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. *Thorax*. 2001; 56 (11): 827–834. DOI: 10.1136/thorax.56.11.827.
31. Osadnik C.R., Rodrigues F.M.M., Camillo C.A. et al. Principles of rehabilitation and reactivation. *Respiration*. 2015; 89 (1): 2–11. DOI: 10.1159/000370246.
32. Turner L.A., Mickleborough T.D., McConnell A.K. et al. Effect of inspiratory muscle training on exercise tolerance in asthmatic individuals. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011; 43 (11): 2031–2038. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31821f4090.
33. Silva I.S., Fregonezi G.A.F., Dias F.A.L. et al. Inspiratory muscle training for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (9): CD003792. DOI: 10.1002/14651858.CD003792.pub2.
34. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A. et al. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma. Moscow: RRO; 2016. Available at: http://pulmo.ru/wp-content/uploads/2016/12/Entsiklopediya_04_astma.pdf (in Russian).
35. Weiner P., Magadle R., Massarwa F. et al. Influence of gender and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with asthma. *Chest*. 2002; 122 (1): 197–201. DOI: 10.1378/chest.122.1.197.
36. Sterzi S., Cesario A., Cusumano G. et al. Post-operative rehabilitation for surgically resected non-small cell lung cancer patients: serial pulmonary functional analysis. *J. Rehabil. Med.* 2013; 45 (9): 911–915. DOI: 10.2340/16501977-1192.
37. Bradley A., Marshall A., Stonehewer L. et al. Pulmonary rehabilitation programme for patients undergoing curative lung cancer surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 44 (4): 266–e271. DOI: 10.1093/ejcts/ezt381.
38. Vandenbos F., Fontas É., Dunais B. et al. Pulmonary rehabilitation after lung resection for tumor – a feasibility study. *Rev. Mal. Respir.* 2013. 30 (1): 56–61. DOI: 10.1016/j.rmr.2012.12.002.

Received September 02, 2016

О легочном заболевании Ф.М.Достоевского

Часть 1-я

Л.И.Дворецкий

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

Информация об авторе

Дворецкий Леонид Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: (499) 248-53-05; e mail: dvoretski@mail.ru

Резюме

В статье анализируется клиническая симптоматика и течение легочного заболевания Ф.М.Достоевского на основании воспоминаний современников и врачей, наблюдавших писателя до последних дней его жизни. Обсуждаются диагностические гипотезы заболевания и причины смерти великого русского писателя.

Ключевые слова: бронхит, эмфизема, туберкулез, легочное кровотечение.

Для цитирования: Дворецкий Л.И. О легочном заболевании Ф.М.Достоевского. Часть 1-я. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 118–122. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-118-122

About pulmonary disease of Fedor M. Dostoevskiy

Part 1

Leonid I. Dvoretzkiy

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

Author information

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Hospital Internal Medicine, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 248-53-05; e mail: dvoretski@mail.ru

Abstract

Clinical signs and course of pulmonary disease of Fedor M. Dostoevskiy (1821 – 1881) has been analyzed in the article on the basis of memoirs of contemporaries and physicians who followed the writer up to the end of his life. Diagnostic hypotheses of the disease and the cause of death have been discussed.

Key words: bronchitis, emphysema, tuberculosis, lung hemorrhage.

For citation: Dvoretzkiy L.I. About pulmonary disease of Fedor M. Dostoevskiy. Part 1. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 118–122 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-118-122

Достоевский ... – гениальный исследователь больной человеческой души.
В.Набоков

Размышления о медико-психологических аспектах жизни Федора Михайловича Достоевского лучше всего начать с момента рождения писателя. Ф.М.Достоевский родился в Москве, в Мариинской больнице для неимущих и бездомных, в которой лекарем был его отец. Теперь там вот уже 85 лет располагается первый (и до 1970-х гг. единственный в мире) музей великого русского писателя Ф.М.Достоевского. С детских лет Федор Михайлович невольно погрузился в мир медицины. Он общался в больничном саду с многочисленными пациентами отца, даже читал скорбные листы (истории болезни), которые отец заполнял дома после работы; ему удалось пообщаться со знаменитыми медиками, работавшими в Мариинской больнице.

За всеми аналитическими исследованиями жизни и творчества Ф.М.Достоевского неизбежно тянется «эпилептический шлейф», бережно поддерживаемый

биографами писателя, историками, литературными критиками, медиками. Выискивались и находились всевозможные ассоциации болезни писателя с его творчеством, характером и образами литературных героев, чему посвящены представляющие несомненный интерес многочисленные исследования. Однако за этим «эпилептическим шлейфом» как-то ушли на второй план другие медицинские проблемы и недуги писателя, имевшие для его здоровья не меньшее, а быть может и большее значение, как это в результате и оказалось.

В данной статье обсуждается вопрос о наличии и характере другого заболевания, оказавшегося в конечном итоге фатальным для писателя. Известно, что Достоевский часто консультировался и лечился у именитых специалистов как в России, так и за рубежом в связи с наличием у него симптомов заболевания легких, кишечника и других соматических рас-

стройств. На протяжении нескольких лет писатель особенно тесно общался с *С.Д.Яновским*, знакомство с которым произошло в 1846 г. Степан Дмитриевич Яновский (1817–1897) служил в Межевом и Лесном институте, затем в департаменте казенных врачебных заготовлений при министерстве внутренних дел; вышел в отставку в 1871 г., с 1877 г. до смерти проживал в Швейцарии. В опубликованных в феврале 1881 г. воспоминаниях *С.Д.Яновский* [1] обращает внимание на некую «местную болезнь», когда впервые (1846) состоялась его встреча с писателем: «...Первая болезнь, для которой Федор Михайлович обратился ко мне за пособием, была чисто *местною* (курсив мой. – *Прим. автора*), но во время лечения он часто жаловался на особенные головные дурноты, подводя их под общее название кондрашки. Я же, наблюдая за ним внимательно и зная много из его рассказов о тех нервных явлениях, которые бывали с ним в его детстве, а также принимая во внимание его темперамент и телосложение, постоянно допускал какую-нибудь нервную болезнь...». И далее опять о «местной болезни»: «... Лечение Федора Михайловича было довольно продолжительно; когда *местная болезнь* (курсив мой. – *Прим. автора*) совершенно была излечена, он продолжал недели три пить видоизмененный декокт Цитмана, уничтоживший то золотушно-скорбутное худосочие, которое в сильной степени заметно было в больном. Во все время лечения, которое началось в конце мая и продолжалось до половины июля, Федор Михайлович ежедневно посещал меня, за исключением тех случаев, когда ненастная погода удерживала его дома и когда я навещал его».

Итак, что же это была за «местная болезнь», лечение которой продолжалось около 2 мес. (с конца мая до середины июля) и оказалось эффективным («совершенно была излечена»)? Используя термин Яновского, трудно провести грань между «местным» и «общим» заболеванием. Правильнее было бы говорить о «местных» проявлениях «общего» заболевания. Не указывая на характер местных симптомов заболевания, Яновский в то же время описывает «общие» проявления: «...удары сердца были не совершенно равномерны, а пульс был неровный и замечательно сжатый, как бывает у женщин и у людей нервного темперамента...». Это позволяет расценивать симптомы как проявления какой-то интоксикации, в т. ч. туберкулезной. Ведь в дальнейшем *С.Д.Яновский* писал о «...золотушно-скорбутном худосочии, которое в сильной степени было заметно в больном...». Согласно прежним представлениям, термин «золотуха» (скрофулез) указывал на туберкулезную природу заболевания лимфатических узлов. В то же время Яновский при первом осмотре Достоевского не выявил у него признаков легочного туберкулеза: «...легкие при самом тщательном осмотре и выслушивании оказались совершенно здоровыми ...». Тем не менее это нисколько не противоречит «туберкулезной концепции» имеющейся патологии, поскольку легочная симптоматика выявлялась клинически лишь при активном воспалительном или деструктив-

ном процессе в легких. В то же время деструктивные формы туберкулеза развиваются при скрофулезе редко. Поэтому не исключено, что под «местной» болезнью Яновский мог подразумевать туберкулезное воспаление лимфатических узлов, на фоне которого развились признаки вегетативной дисфункции («головные дурноты», пульс «как у женщин и у людей нервного темперамента»). *С.Д.Яновский* указывает на то, что после излечения больной «продолжал недели три пить видоизмененный декокт Цитмана», следовательно, для лечения писателя использовался данный препарат. Как известно, отвар (декокт) Цитмана содержит измельченный корень сарсапарилла (*Hemidesmus indicus*), растения, произрастающего в Центральной и Южной Америке и использовавшегося в качестве противовоспалительного и кровеочистительного средства, при лечении болезней печени, ревматизме, подагре, кожных заболеваний (псориаз, герпес), для улучшения процесса пищеварения, в качестве мочегонного, потогонного средства, при мочекаменной болезни и половой слабости.

Имеющиеся анамнестические сведения свидетельствуют о том, что уже с молодых лет у Достоевского отмечались различные симптомы, позволяющие предполагать наличие соматической патологии, прежде всего заболевания легких. Так, в юношеские годы *Ф.М.Достоевский*, по воспоминаниям своего брата, перенес заболевание, по поводу которого он лечился у разных врачей и причина которого так и осталась неясной. Это случилось вскоре после смерти матери, когда отец собирался переехать с сыновьями в Петербург. Вот что пишет об этом брат писателя *А.М.Достоевский*: «Причина, которая чуть не замедлила поездку отца в Петербург, была болезнь брата Федора. У него без всякого видимого повода открылась горловая болезнь и он потерял голос, так что с большим напряжением говорил шепотом и его трудно было расслышать. Болезнь была так упорна, что не поддавалась никакому лечению. Испытав все средства и не видя пользы, отец, сам строгий аллопат, решил испытать по совету других гомеопатию. И вот брат Федор был почти отделен от семейной жизни и даже обедал за отдельным столом, чтобы не обонять запаха от кушанья, подаваемого нам, здоровым. Впрочем, и гомеопатия не приносила видимой пользы: то делалось лучше, то опять хуже. Наконец посторонние доктора посоветовали отцу пуститься в путь, не дожидаясь полного выздоровления брата, предполагая, что путешествие в хорошее время года должно помочь больному. Так и случилось. Но только мне кажется, что у брата Федора Михайловича остались на всю его жизнь следы этой болезни. Кто помнит его голос и манеру говорить, тот согласится, что голос его был не совсем естественный, — более грудной, нежели бы следовало».

Подобная симптоматика в виде длительно сохраняющейся дисфонии, упорном течении и устойчивости к лечению не исключают специфического поражения верхних дыхательных путей (*туберкулез*

гортани?). Далее брат писателя вспоминает, как Федор Михайлович, ухаживающий за ним во время болезни, по ошибке дал ему внутрь лекарство для наружного применения, которыми «... брат лечился сам, употребляя какие-то наружные лекарства в виде жидкостей». Можно лишь предполагать, что это были какие-то жидкости для растирания грудной клетки по поводу легочного заболевания, диагностированного в то время (1842) у писателя. Подтверждением этому могут служить следующие строки в воспоминаниях брата: «...с началом моего выздоровления случился новый казус – заболел брат и должен был лечь в лазарет при Главном инженерном училище», т. е. характер заболевания, о котором брат не указывает, и состояние Федора Михайловича требовали его госпитализации.

Современники, близко знавшие Ф.М.Достоевского по Главному инженерному училищу, в своих воспоминаниях все как один указывали на его нездоровый цвет лица. А.И.Савельев, служивший в должности дежурного офицера училища и близко знавший Федора Михайловича пишет, что «...цвет лица его был какой-то земляной, его постоянно мучил сухой кашель, особенно обострившийся по утрам, голос его отличался усиленную хрипотой, к болезненным симптомам присоединялась еще опухоль подчелюстных желез». На эти же признаки указывает живописец-жанрист и иллюстратор К.А.Трутовский: «...в то время Федор Михайлович был очень худощав; цвет лица был у него какой-то бледный, серый, волосы светлые и редкие, глаза впалые, но взгляд пронизательный и глубокий». Товарищ Достоевского по инженерному училищу Д.В.Григорович указывает: «... в числе этих молодых людей находился юноша лет семнадцати, среднего роста, плотного сложения, белокурый, с лицом, отличавшимся болезненной бледностью. Юноша этот был Федор Михайлович Достоевский». Доктор А.Е.Ризенкампф, встретившийся с писателем в инженерном училище в 1838 г., отмечает, что «...под высоким лбом и редкими бровями скрывались небольшие, довольно глубоко лежащие серые глаза; щеки были бледные, с веснушками; цвет лица болезненный, землистый, губы толстоватые...»; и далее: «... Цвет лица его был какой-то земляной, его постоянно мучил сухой кашель, особенно обострившийся по утрам; голос его отличался усиленную хрипотой; к болезненным симптомам присоединялась еще опухоль подчелюстных желез. Все это, однако же, упорно скрывалось от всех, и даже приятелю-доктору насилу удавалось прописать Федору Михайловичу хотя какие-нибудь средства от кашля и заставить его хоть несколько умереннее курить жуковский табак».

Таким образом, к привычному хрипите, кашле по утрам, бледности дополнительно указывается еще и «опухоль подчелюстных лимфоузлов», в связи с этим профессор А.Е.Ризенкампф делает заключение: «...В чем состояла эта болезненность и от чего зависела она? Прежде всего, он был золотушного телосложения и хриплый его голос при частом опухании подчелюстных и шейных желез, так же зем-

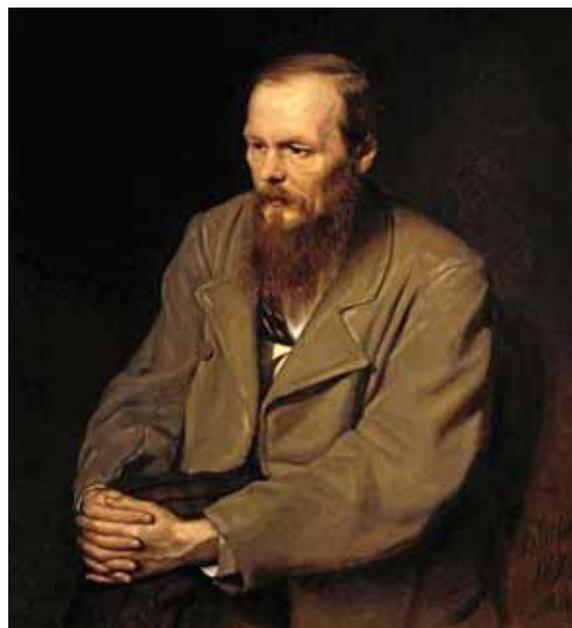


Рисунок. В.Г.Перов. Портрет Ф.М.Достоевского (1872)
Figure. V.G.Perov. Portrait of F.M.Dostoevskiy, 1872

листый цвет его лица указывали на порочное состояние крови (на кахекию) и на хроническую болезнь воздухоносных путей. Впоследствии присоединились опухоли желез и в других частях, нередко образовывались нарывы, а в Сибири он страдал костоедой костей голенных» [2]. Как видно, А.Е.Ризенкампф прямо указывает на наличие «болезни воздухоносных путей», которую правильнее было бы обозначить как хронический бронхит (кашель по утрам) с учетом еще и того, что Достоевский был заядлым курильщиком. В то же время указания на голос с «усиленной хрипотой», увеличение лимфатических узлов, да еще и с «нарывами», землистый цвет лица не укладывались в клиническую картину хронического бронхита. И хотя используемый автором термин «кахекия» для оценки состояния системы крови не совсем понятен с позиций общепринятого значения этого термина, можно предполагать, что подразумевались изменения крови, наблюдающиеся при хронических воспалительных процессах (по современным представлениям – анемия хронических заболеваний). На нездоровый цвет лица Достоевского обратила внимание и его жена, Анна Григорьевна, познакомившаяся с будущим мужем в 1865 г.: «Он производил впечатление нездорового человека». Таким же «нездоровым» изображен писатель и на известном портрете, написанном В.Г.Перовым в 1872 г. по заказу П.М.Третьякова (рисунок). На портрете в сдержанном и строгом колорите перед нами сидит человек, погруженный в печальную задумчивость, обремененный массой проблем, охвативших его так же крепко, как он схватил в замок свои руки. Вместе с тем на портрете изображен нездоровый человек со впалой грудью, с худым, бледным лицом.

В биографических материалах о писателе постоянно фигурирует указание на диагностированное

у него в 1879 г. заболевание легких. Однако анализ эпистолярных материалов позволяет считать, что легочная симптоматика появилась у него значительно раньше. Так, по свидетельству жены писателя Анны Григорьевны, озабоченной главным образом судорожными припадками Достоевского, с 1867 г. у него появляются признаки новой болезни, которую супруга называет астмой. В своих воспоминаниях А.Г.Достоевская упоминает, что во время прогулок (1867–1868) Федор Михайлович «испытывал трудности при подъеме в гору из-за астмы» [3]. Однако за 14 последующих лет, вплоть до смерти, никто из окружения писателя, в т. ч. врачи, не указывали на приступы удушья. Очевидно, что имеющаяся у писателя симптоматика (одышка, кашель) была ассоциирована с бронхиальной астмой именно женой писателя, а не врачами, расценивавшими его заболевание по-другому. Однако оказывается, что легочная симптоматика появилась у Федора Михайловича еще раньше, во время пребывания в крепости (около 1850 г.). В письмах к брату Достоевский жалуется на то, что «захватывает горло, как прежде» (значит, подобные симптомы возникали и раньше), что чувствует «грудную боль». Позже, в 1865 г., в письме к Врангелю из Висбадена Достоевский сообщает о том, что его «сжигает какая-то внутренняя лихорадка, озноб, жар каждую ночь», что он «худеет ужасно». Указанная клиническая симптоматика позволяет предполагать наличие в то время у писателя активного легочного процесса, возможно туберкулезного характера. Основными клиническими проявлениями заболевания были продуктивный кашель и одышка при физической нагрузке, которая со временем стала усиливаться, затрудняя, например, подъем по лестнице. «Дышу, словно через вчетверо сложенный шерстяной платок», — образно описывал сам писатель состояние своего дыхательного дискомфорта. Легочная симптоматика у писателя не могла быть не замечена наблюдавшими его врачами — Д.И.Кошляковым и Я.Б.Бретцелем.

Дмитрий Иванович Кошляков (1835–1891) — профессор внутренних болезней Медико-хирургической академии. По окончании курса семинарии поступил в Медико-хирургическую академию, которую окончил в 1861 г. и был оставлен при клинике профессора Боткина. В 1864 г. защитил докторскую диссертацию «Об исследовании пульса сфигмографом» и был послан на 2 года за границу, где занимался, кроме внутренних болезней, еще специально болезнями гортани и физиологической химией. В 1867 г. адъюнкт-профессор, а с 1883 г. — ординарный профессор госпитальной клиники. По выслуге 25 лет был оставлен еще на 5 лет, но скоро по болезни вынужден был выйти в отставку.

Яков Богданович фон Бретцель (1842–1918) — ассистент детской поликлиники доктора М.С.Зелинского — был рекомендован семье Достоевских в самом начале 1870-х гг. как опытный детский врач, но вскоре становится уже домашним врачом Достоевских; он лечит не только их детей, но и жену писателя и самого Федора Михайловича. Он заочно

консультировал Достоевского, прислав ему однажды в Старую Рузу рецепт травы от кашля [4]. Именно фон Бретцель был срочно вызван женой Достоевского в связи с неожиданно возникшим у писателя легочным кровотечением и фактически оставался до конца со своим умирающим пациентом. Незадолго до своей смерти фон Бретцель написал воспоминания о Достоевском с подробностями о его здоровье, характере, последних часах жизни.

Эти врачи в начале 1870-х гг. диагностировали у писателя эмфизему легких. К этому времени медицина уже обогатилась работами знаменитого Лаэннека (1781–1826), который впервые ввел термин «эмфизема легких», дал детальное описание клинических симптомов, описал аускультативную картину и перкуторные признаки эмфиземы легких и уже тогда провел связь между легочной патологией и формированием легочного сердца. Есть основания предполагать, что Ф.М.Достоевский, осведомленный о своем диагнозе, вложил в уста одного из персонажей «Преступления и наказания» — Порфирия Петровича — высказывание о наличии у него «расширения легких», являющегося основным проявлением эмфиземы легких. Действительно, во 2-й главе VI части романа Порфирий Петрович рассказывает: «Я, знаете, труслив, приехал наемни к Б-ну. Каждого больного *minimum* по получасу осматривает, так даже рассмеялся, на меня глядя; и стукал, и слушал, — вам, говорит, между прочим, табак не годится, легкие расширены...». Если учесть, что роман «Преступление и наказание» был закончен в 1865 г., то о своей эмфиземе писатель услышал именно в эти годы. Однако не исключено, что на наличие у него эмфиземы еще раньше указал не кто иной, как С.П.Боткин, имя которого тоже упоминается Порфирием Петровичем («...я, знаете, труслив, приехал наемни к Б-ну...»). Упоминание о Боткине встречается и в «Идиоте», и в «Бобке». О том, что Достоевский встречался с С.П.Боткиным, может свидетельствовать его письмо жене из Эмса (водный курорт в Германии) 9 июля 1876 г., причем встреча эта состоялась, как следует из письма, по меньшей мере в 1865 г., когда писатель жаловался на боли под пятым ребром: «Место под правым соском под пятым ребром, на которое я иногда зимой жаловался, что болит, еще *одиннадцать лет* (курсив мой. — Прим. автора) тому назад указал Боткин, предсказав, что оттуда разовьется болезнь».

По совету профессора Д.И.Кошлякова, в 1872 г. писателю рекомендовано курсовое лечение сжатым воздухом, который под давлением нагнетался под изолированный колокол, где пациент находился в течение 2 часов, сеансы проводились 3 раза в неделю. Идеи лечения больных в ограниченном пространстве насчитывают более 300 лет. В 1660 г. Р.Бойль создал первую «камеру» для исследования влияния на организм сжатого воздуха, т. е. воздуха при давлении выше атмосферного. А в 1664 г. Геншоу впервые применил сжатый воздух как лечебный фактор. Положительные эффекты, пусть и небольшие, но были, о чем свидетельствует тот факт,

что в Швеции, Германии, Англии, Бельгии были созданы герметичные комнаты, в которых воздух подавался под давлением. В России в XIX в. существовало уже 9 таких пневматических лечебниц, в одной из которых, по-видимому, и проводилось лечение Ф.М.Достоевского. Можно считать, что это был прообраз барокамер. Эффект от лечения сжатым воздухом расценивался самим писателем и его близкими как значительный. Вот что писала об этом жена Достоевского: «Федор Михайлович стал часто простуживаться: небольшой кашель его обострился, появилась одышка, и профессор Кишлаков посоветовал лечиться сжатым воздухом... Лечение сжатым воздухом принесло мужу большую пользу». Однако для врачей лечебный эффект оказался, по-видимому, не очень убедительным, в связи с чем был рекомендован курс лечения на водных курортах в Германии, причем Д.И.Кошлаков советовал Бад Эмс, в то время как домашний врач Достоевских Я.Б.Бретцель рекомендовал другой водный курорт и даже снабдил писателя запиской к одному из местных специалистов.

Продолжение следует.

Конфликт интересов

Конфликт интересов по публикуемому материалу отсутствует.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest related to this publication.

Литература

1. Яновский С.Д. Воспоминания о Достоевском. *Русский вестник*. 1885; 176.
2. Ризенкампф А.Е. Воспоминания о Федоре Михайловиче Достоевском. *Литературное наследство*. 1973; 86: 322–331.
3. Достоевская А.Г. Воспоминания. Под ред. Л.П.Гроссмана. М.-Л. Госиздат; 1925.
4. Гроссман Л.П., Жизнь и труды Ф.М. Достоевского. Биография в датах и документах. М.-Л.: Academia; 1935.

Поступила 02.11.17

References

1. Yanovskiy S.D. The Memoirs of Dostoevskiy. *Russkiy vestnik*. 1885; 176 (in Russian).
2. Rizenkampf A.E. The Memoirs of Fedor M. Dostoevskiy. *Literaturnoe nasledstvo*. 1973; 86: 322–331 (in Russian).
3. Dostoevskaya A.G. Memoirs. Edited by L.P.Grossman. Moscow-Leningrad: Gosizdat; 1925 (in Russian).
4. Grossman L.P. The Life and the Writings of F.M. Dostoevskiy. The Biography in Dates and Documents. Moscow-Leningrad: Academia; 1935 (in Russian).

Received November 02, 2017

Памяти Лидии Дмитриевны Сидоровой

Memories of Lidiya D. Sidorova



8 февраля 2018 г. после продолжительной болезни ушла из жизни Лидия Дмитриевна Сидорова – ученый общероссийского масштаба, врач-терапевт, основатель сибирской пульмонологической школы, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, почетный профессор кафедры госпитальной терапии Новосибирского государственного медицинского университета.

Окончив в 1949 г. Новосибирский государственный медицинский институт и клиническую ординатуру на кафедре госпитальной терапии, Лидия Дмитриевна Сидорова стала ассистентом этой кафедры. Она прошла творческий путь от ассистента до доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского института, которой руководила в течение 24 лет.

В 1958 г. Лидия Дмитриевна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Проницаемость кровеносных капилляров и общий белок сыворотки у больных легочными нагноениями», в 1968 г. – докторскую диссертацию на тему «Острый лейкоз (распространение, патогенез, этиология, клиника и лечение)».

Исследования Лидии Дмитриевны в области гематологии и пульмонологии, особенно по изучению эпидемиологии гемобластозов и болезней органов дыхания, являются значительным вкладом в медицину и практическое здравоохранение. Научная деятельность Л.Д.Сидоровой охватывала различные разделы терапии – патология органов дыхания, почек, сердечно-сосудистой системы, органов кровотока. Опубликовано более 400 научных работ Лидии Дмитриевны. Под ее руководством подготов-

лены и защищены 12 докторских и 75 кандидатских диссертаций.

Л.Д. Сидоровой совместно с коллегами и учениками опубликованы монографии «Неспецифические заболевания легких в условиях Западной Сибири», «Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза», учебное пособие «Внутренние болезни».

В 1982 г. Л.Д.Сидорова была избрана членом-корреспондентом АМН СССР, в 1985 г. – главным научным секретарем Сибирского отделения (СО) АМН СССР. С 1990 по 2001 г. являлась заместителем Председателя СО РАМН, с 2001 г. – членом Президиума СО РАМН, с 1993 г. – академиком РАМН, с 2013 г. – академиком Отделения медицинских наук РАН.

За период работы в Президиуме СО РАМН Лидия Дмитриевна курировала раздел научно-организационной деятельности, работу клиник, была председателем Экспертного совета при Президиуме СО РАМН. Длительное время возглавляла Совет старейшин Президиума СО РАМН, Этический комитет, Комиссию по аттестации врачей клиник СО РАМН. В течение последних 36 лет занималась развитием пульмонологии, явившись инициатором и организатором пульмонологической службы в Новосибирской области.

Л.Д.Сидорова вела активную общественную деятельность – была членом Президиума Комитета женщин СССР и Комиссии по помилованию при Администрации Новосибирской области, возглавляла Областной совет женщин. В 2002 г. ей было присвоено звание «Женщина года».

За заслуги перед наукой и здравоохранением Л.Д.Сидорова награждена медалями «За доблестный труд», «За трудовое отличие» и «Ветеран труда», орденом «За заслуги перед отечеством II степени», знаком «Отличник здравоохранения». Ей присвоены звания Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, Почетный гражданин Новосибирской области.

Лидия Дмитриевна Сидорова – одна из ведущих терапевтов Новосибирской терапевтической школы, эрудированный клиницист, врач широкого профиля – много сил отдавала воспитанию будущих врачей, развитию практического здравоохранения Новосибирской области, являясь бессменным председателем Новосибирского областного общества терапевтов, постоянно занималась повышением квалификации врачей-терапевтов.

Коллектив Новосибирского государственного медицинского университета глубоко скорбит о невозможной потере. Светлая память о добром, отзывчивом человеке навсегда сохранится в наших сердцах.

Передовая статья

Акопов А.Л. см. Миронова Ж.А.
Амелина Е.Л. см. Кондратьева Е.И.
Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г.
 Научные исследования и труды Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» и их роль в повышении качества пульмонологической помощи населению Российской Федерации2, 154
Воронкова А.Ю. см. Кондратьева Е.И.
Всеволодская Е.И. см. Миронова Ж.А.
Гинтер Е.К. см. Кондратьева Е.И.
Горбунков С.Д. см. Миронова Ж.А.
Дубина М.В. см. Миронова Ж.А.
Зайцев А.А. см. Савушкина О.И.
Зинченко Р.А. см. Кондратьева Е.И.
Каширская Н.Ю. см. Кондратьева Е.И.
Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Куцев С.И., Гинтер Е.К., Поляков А.В., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Черняк А.В., Зинченко Р.А.
 Фенотип пациентов с комплексным аллелем S466X-R1070Q при муковисцидозе в Российской Федерации6, 695
Красовский С.А. см. Кондратьева Е.И.
Кузикова А.А. см. Минеев В.Н.
Кулагина И.Ц. см. Савушкина О.И.
Куцев С.И. см. Кондратьева Е.И.
Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А.
 Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза)5, 567
Миронова Ж.А., Всеволодская Е.И., Трофимов В.И., Улитина А.С., Пчелина С.Н., Дубина М.В., Горбунков С.Д., Акопов А.Л.
 Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких1, 7
Нёма М.А. см. Минеев В.Н.
Петрова Н.В. см. Кондратьева Е.И.
Поляков А.В. см. Кондратьева Е.И.
Пчелина С.Н. см. Миронова Ж.А.
Савушкина О.И., Черняк А.В., Зайцев А.А., Кулагина И.Ц.
 Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений у пациентов со впервые диагностированным саркоидозом органов дыхания4, 439
Трофимов В.И. см. Минеев В.Н.
Трофимов В.И. см. Миронова Ж.А.
Улитина А.С. см. Миронова Ж.А.
Черняк А.В. см. Кондратьева Е.И.
Черняк А.В. см. Савушкина О.И.
Чучалин А.Г. см. Биличенко Т.Н.
Чучалин А.Г.
 Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G ...3, 311
Чучалин А.Г.
 История становления и развития пульмонологии в России2, 143
Шерман В.Д. см. Кондратьева Е.И.

Клинические рекомендации

Авдеев С.Н. см. Айсанов З.Р.
Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г.
 Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений1, 13
Архипов В.В. см. Айсанов З.Р.
Белевский А.С. см. Айсанов З.Р.
 Клинические рекомендации по диагностике первичной цилиарной дискинезии6, 705
 Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 1-я)3, 321
 Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 2-я)4, 447
 Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 3-я)5, 573
Лещенко И.В. см. Айсанов З.Р.
Овчаренко С.И. см. Айсанов З.Р.
Чучалин А.Г. см. Айсанов З.Р.
Шмелев Е.И. см. Айсанов З.Р.

Оригинальные исследования

Авдеев С.Н. см. Гайнитдинова В.В.
Адашева Т.В. см. Леонова Е.И.
Анаев Э.Х., Федорченко К.Ю., Кушаева М.Э., Рябоконь А.М., Кониных А.С., Бармин В.В., Пикин О.В., Попов И.А., Николаев Е.Н., Варфоломеев С.Д., Чучалин А.Г.
 Диагностика заболеваний легких на основе протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха2, 187
Ананьева Л.П. см. Лесняк В.Н.
Антипова И.И. см. Зарипова Т.Н.
Антонов В.Н. см. Игнатова Г.Л.
Антонов Н.С. см. Сахарова Г.М.
Ардатов Т.С. см. Шахова Н.В.
Ариэль Б.М. см. Криштафович А.А.
Баранова О.П. см. Улитина А.С.
Барановская Н.В. см. Денисова О.А.
Бармин В.В. см. Анаев Э.Х.
Биличенко Т.Н. см. Быстрицкая Е.В.
Биличенко Т.Н. см. Груздева О.А.
Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А., Райбова И.Н., Леонова О.С.
 Качество диагностики идиопатического легочного фиброза врачами первичного звена Краснодарского края3, 371
Боровицкий В.С.
 Структура, характеристика, возможности прогнозирования региональной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом, находящихся в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России ...5, 650
Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н.
 Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения Российской Федерации за период 2010–2014 гг.2, 173
Варфоломеев С.Д. см. Анаев Э.Х.

- Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кравченко Н.Ю.**
Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания2, 198
- Васюкевич А.Г. см. Крюков Е.В.**
- Вериго Я.И., Демко И.В., Петрова М.М., Собко Е.А., Рязанов А.Е.**
Особенности повреждения эндотелия у больных бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца4, 490
- Волкова Е.В. см. Улитина А.С.**
- Волчков В.А. см. Титова О.Н.**
- Воронцова В.А. Груздева О.А.**
- Гайнитдинова В.В., Аедеев С.Н.**
Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности3, 357
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Дронов И.А.**
Опыт применения тиамфеникола глицинатацетилцистеината при остром бронхите у детей4, 496
- Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К.**
Ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов TLR1 и TLR6 с развитием бронхиальной астмы5, 607
- Глушкова Е.Ф. см. Лусс Л.В.**
- Головинский С.В. см. Черняк А.В.**
- Гордеева Н.В. см. Демко И.В.**
- Горячев Д.В. см. Лесняк В.Н.**
- Гринштейн Ю.И. см. Шестовицкий В.А.**
- Гринь Е.Н. см. Корецкая Н.М.**
- Груздева О.А., Биличенко Т.Н., Воронцова В.А., Уварова А.В.**
Заболеваемость гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями и пневмонией населения Центрального административного округа г. Москвы и вакцинопрофилактика в 2012–2016 гг.6, 732
- Гусева Н.А. см. Черняк А.В.**
- Демко И.В. см. Вериго Я.И.**
- Демко И.В., Корчагин Е.Е., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А.**
Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края ...1, 21
- Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Чернявская Г.М.**
Характеристика макро- и микроэлементного состава медиастинальных лимфатических узлов, пораженных саркоидозом6, 754
- Десинова О.В. см. Лесняк В.Н.**
- Донитова В.В. см. Сахарова Г.М.**
- Дронов И.А. см. Геппе Н.А.**
- Дубина М.В. см. Улитина А.С.**
- Дудинцева Н.В., Жестков А.В., Стулин В.В., Лотков В.С.**
Прогнозирование развития профессиональной бронхиальной астмы4, 484
- Еремеева А.В. см. Сорокина Л.Н.**
- Жестков А.В. см. Дудинцева Н.В.**
- Загидуллин Ш.З. см. Гималова Г.Ф.**
- Задонченко В.С. см. Леонова Е.И.**
- Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Юрьева Н.М.**
Бронхиальная астма и верхние отделы системы пищеварения: клинические параллели5, 629
- Звездкина Е.А. см. Лесняк В.Н.**
- Золотницкая В.П. см. Титова О.Н.**
- Золотницкая В.П., Кузубова Н.А., Титова О.Н., Суркова Е.А., Шумилов А.А.**
Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией6, 767
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.**
Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции3, 376
- Илькович М.М. см. Улитина А.С.**
- Илькович Ю.М. см. Улитина А.С.**
- Каллагов Т.Э. см. Черняк А.В.**
- Камалтынова Е.М. см. Шахова Н.В.**
- Каракина М.Л., Климушева Н.Ф., Чернова Т.В.**
Иммунокомпрометированные пациенты в многопрофильном лечебном учреждении3, 392
- Карунас А.С. см. Гималова Г.Ф.**
- Карчевская Н.А. см. Черняк А.В.**
- Кеворкова М.С. см. Черняк А.В.**
- Кириянова А.Н. см. Крюков Е.В.**
- Климушева Н.Ф. см. Каракина М.Л.**
- Колосова Н.Г. см. Геппе Н.А.**
- Конева О.А. см. Лесняк В.Н.**
- Кононихин А.С. см. Анаев Э.Х.**
- Корецкая Н.М., Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Гринь Е.Н.**
Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных1, 51
- Корчагин Е.Е. см. Демко И.В.**
- Котляров П.М.**
Виртуальная бронхоскопия в дифференциальной диагностике рака легкого с воспалительными фиброзными изменениями6, 748
- Котляров П.М.**
Постпроцессинговая обработка данных мультиспиральной компьютерной томографии в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких4, 472
- Кочанова М.Н. см. Лесняк В.Н.**
- Кравченко Н.Ю. см. Васильева О.С.**
- Крапошина А.Ю. см. Демко И.В.**
- Красовский С.А. см. Черняк А.В.**
- Криштафович А.А., Ариэль Б.М.**
Моделирование табакокурения и отложения микрочастиц дыма и смолы в дыхательных путях5, 643
- Крюков Е.В., Савушкина О.И., Кириянова А.Н., Черняк А.В., Стец В.В., Васюкевич А.Г.**
Значение легочных функциональных тестов в комплексной оценке риска развития пострезекционных респираторных осложнений у пациентов, перенесших лобэктомию или пневмонэктомию6, 776
- Кузубова Н.А. см. Золотницкая В.П.**
- Кузубова Н.А. см. Титова О.Н.**
- Кузьмина Л.П. см. Васильева О.С.**
- Купаев В.И., Нурдина М.С., Лимарева Л.В.**
Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы5, 624
- Кушаева М.Э. см. Анаев Э.Х.**
- Леонова Е.И., Адашева Т.В., Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Павлов С.В.**
Клинико-функциональный статус больных хронической обструктивной болезнью легких с фибрилляцией предсердий6, 760
- Леонова О.С. см. Болотова Е.В.**
- Лесняк В.Н., Анапьева Л.П., Конева О.А., Горячев Д.В., Звездкина Е.А., Кочанова М.Н., Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н.**
Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии при системной склеродермии1, 41
- Лим В.В. см. Сорокина Л.Н.**

- Лимарева Л.В. см. Купаев В.И.*
Лобанов Ю.Ф. см. Шахова Н.В.
Лотков В.С. см. Дудинцева Н.В.
Лусс Л.В., Шартанова Н.В., Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф.
 Базисная терапия неконтролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмы: сравнительный опыт применения отечественного и зарубежного комбинированных препаратов3, 384
- Макаров И.А., Потапова И.А., Мокеева Н.В.*
 Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у рабочих пылевых профессий1, 37
- Макарова Т.В. см. Улитина А.С.*
Максимова А.В. см. Шестовицкий В.А.
Минеев В.Н. см. Сорокина Л.Н.
Мокеева Н.В. см. Макаров И.А.
Наркевич А.А. см. Корецкая Н.М.
Наркевич А.Н. см. Корецкая Н.М.
Науменко Ж.К. см. Черняк А.В.
Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А.
 Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра г. Иркутска6, 740
- Неклюдова Г.В. см. Черняк А.В.*
Нёма М.А. см. Сорокина Л.Н.
Николаев Е.Н. см. Анаев Э.Х.
Николаева К.С. см. Шахова Н.В.
Новикова Л.Н. см. Улитина А.С.
Нурдина М.С. см. Купаев В.И.
Овсянникова О.Б. см. Лесняк В.Н.
Павлов С.В. см. Леонова Е.И.
Пашкова Т.Л. см. Черняк А.В.
Первакова М.Ю. см. Титова О.Н.
Петрова М.М. см. Вериго Я.И.
Пикин О.В. см. Анаев Э.Х.
Попов И.А. см. Анаев Э.Х.
Порханов В.А. см. Болотова Е.В.
Потапова И.А. см. Макаров И.А.
Пчелина С.Н. см. Улитина А.С.
Райбова И.Н. см. Болотова Е.В.
Реуцкая Е.М. см. Титова Е.А.
Рихванов Л.П. см. Денисова О.А.
Рябокоть А.М. см. Анаев Э.Х.
Рязанов А.Е. см. Вериго Я.И.
Савушкина О.И. см. Крюков Е.В.
Салагай О.О. см. Сахарова Г.М.
Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О., Донитова В.В.
 Глобальное обследование употребления табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет в Российской Федерации: сравнение тенденций в 2004 и 2015 гг.2, 179
- Сидорович О.И. см. Лусс Л.В.*
Собко Е.А. см. Вериго Я.И.
Соловьева И.А. см. Демко И.В.
Сорокина Л.Н., Еремеева А.В., Минеев В.Н., Лим В.В., Нёма М.А., Трофимов В.И.
 Кооперативные взаимодействия транскрипционных факторов Foxp3, c-Maf, GATA3 и T-bet при различных вариантах бронхиальной астмы5, 614
- Старовойтова М.Н. см. Лесняк В.Н.*
Стец В.В. см. Крюков Е.В.
Стулин В.В. см. Дудинцева Н.В.
Суркова Е.А. см. Золотницкая В.П.
Суркова Е.А. см. Титова О.Н.
Тарабрин Е.А. см. Черняк А.В.
Титова Е.А., Реуцкая Е.М., Эйрих А.Р.
 Преперсин – маркер сепсиса и тяжелой пневмонии ...3, 366
- Титова О.Н. см. Золотницкая В.П.*
Титова О.Н., Кузубова Н.А., Золотницкая В.П., Суркова Е.А., Первакова М.Ю., Волчков В.А.
 Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами α₁-антитрипсина1, 29
- Трофименко И.Н. см. Нашатырева М.С.*
Трофимов В.И. см. Сорокина Л.Н.
Уварова А.В. Груздева О.А.
Улитина А.С., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М., Баранова О.П., Макарова Т.В., Волкова Е.В., Пчелина С.Н., Илькович М.М., Дубина М.В.
 Влияние вариантов генов *AGT*, *TGFBI*, *ESR1* и *VDR* на развитие и течение идиопатических интерстициальных пневмоний и саркоидоза органов дыхания3, 346
- Федорова Ю.Ю. см. Гималова Г.Ф.*
Федорченко К.Ю. см. Анаев Э.Х.
Хубутия М.Ш. см. Черняк А.В.
Хуснутдинова Э.К. см. Гималова Г.Ф.
Чернова Т.В. см. Каракина М.Л.
Черногорюк Г.Э. см. Денисова О.А.
Чернявская Г.М. см. Денисова О.А.
Черняк А.В. см. Крюков Е.В.
Черняк А.В., Красовский С.А., Науменко Ж.К., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Неклюдова Г.В., Каллагов Т.Э., Кеворкова М.С., Пашкова Т.Л., Головинский С.В., Гусева Н.А., Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г.
 Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом после трансплантации легких2, 206
- Черняк Б.А. см. Нашатырева М.С.*
Чучалин А.Г. см. Анаев Э.Х.
Чучалин А.Г. см. Черняк А.В.
Шартанова Н.В. см. Лусс Л.В.
Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С., Николаева К.С.
 Распространенность и факторы риска развития астмоподобных симптомов и аллергического ринита среди детей дошкольного возраста5, 636
- Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Максимова А.В.*
 Цитооксидантные характеристики местного фагоцитарноклеточного иммунитета в стадии тяжелого обострения при клинических фенотипах хронической обструктивной болезни легких4, 478
- Шехян Г.Г. см. Леонова Е.И.*
Шульженко Л.В. см. Болотова Е.В.
Шумилов А.А. см. Золотницкая В.П.
Эйрих А.Р. см. Титова Е.А.
Эткина Э.И. см. Гималова Г.Ф.
Юрьева Н.М. см. Зарипова Т.Н.

Обзоры

- Абросимов В.Н., Бяловский Ю.Ю., Субботин С.В., Пономарева И.Б.*
 Объемная капнография: возможности применения в пульмонологической практике1, 65
- Авдеев С.Н. см. Ненашева Н.М.*
Авдеев С.Н.
 Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях2, 232
- Авдеев С.Н.*
 Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза4, 502

- Агеева Т.С. см. Тетенев Ф.Ф.*
Амелина Е.Л. см. Каширская Н.Ю.
Анаев Э.Х.
 Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе — биомаркеры1, 56
- Афиногенов К.И. см. Постникова Л.Б.*
Барабанова Е.Н.
 GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких2, 274
- Богданова А.В. см. Бойцова Е.В.*
Бодрова Т.Н. см. Тетенев Ф.Ф.
Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В.
 Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых1, 87
- Бутранова О.И. см. Зырянов С.К.*
Бяловский Ю.Ю. см. Абросимов В.Н.
Васюков М.Н., Каган И.И.
 Топографо-анатомические и функциональные изменения органов грудной полости после хирургического лечения заболеваний легких1, 71
- Глухова М.В. см. Постникова Л.Б.*
Деев И.А. см. Кобякова О.С.
Емельянов А.В. см. Ненашева Н.М.
Затолочина К.Э. см. Зырянов С.К.
Зырянов С.К., Бутранова О.И., Шаталова О.В.
 Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика современных антифибротических препаратов, рекомендованных для фармакотерапии идиопатического легочного фиброза6, 789
- Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Чельцов В.В.*
 Возможна ли взаимозаменяемость лекарственных препаратов для ингаляционного применения?4, 529
- Иванов К.И.*
 Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии некоторых форм легочной гипертензии6, 803
- Ильина Н.И. см. Ненашева Н.М.*
Каган И.И. см. Васюков М.Н.
Карзилов А.И. см. Тетенев Ф.Ф.
Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А.
 Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе1, 81
- Климанов И.А. см. Постникова Л.Б.*
Климанов И.А. см. Соодаева С.К.
Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Пименов И.Д., Коломеец И.Л.
 Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект6, 781
- Коломеец И.Л. см. Кобякова О.С.*
Колпаков Ф.А. см. Колпакова А.Ф.
Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Колпаков Ф.А.
 О роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами в патогенезе хронических заболеваний легких3, 404
- Красовский С.А. см. Каширская Н.Ю.*
Кубышева Н.И. см. Постникова Л.Б.
Куликов Е.С. см. Кобякова О.С.
Месько П.Е. см. Тетенев Ф.Ф.
Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Федосенко С.В.
 Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа4, 515
- Никитина Л.Ю. см. Постникова Л.Б.*
Никитина Л.Ю. см. Соодаева С.К.
Овсянников Д.Ю. см. Бойцова Е.В.
Отс О.Н., Чушкин М.И., Стручков П.В.
 Нарушения респираторной функции легких у больных с посттуберкулезными изменениями5, 656
- Пименов И.Д. см. Кобякова О.С.*
Пономарева И.Б. см. Абросимов В.Н.
Постникова Л.Б., Соодаева С.К., Климанов И.А., Кубышева Н.И., Афиногенов К.И., Глухова М.В., Никитина Л.Ю.
 Оксидативный стресс, индуцированный антибактериальными препаратами, и антибиотикорезистентность бактерий5, 664
- Самсонова М.В., Черняев А.Л.*
Гранулематозные заболевания легких 2, 250
Соодаева С.К. см. Постникова Л.Б.
Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю.
 Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания2, 262
- Стручков П.В. см. Отс О.Н.*
Субботин С.В. см. Абросимов В.Н.
Тетенев К.Ф. см. Тетенев Ф.Ф.
Тетенев Ф.Ф., Тетенев К.Ф., Агеева Т.С., Бодрова Т.Н., Карзилов А.И., Месько П.Е., Тетенева А.В.
 Трехкомпонентная модель механической активности легких3, 398
- Тетенева А.В. см. Тетенев Ф.Ф.*
Титова О.Н. см. Бойцова Е.В.
Федосенко С.В. см. Ненашева Н.М.
Царева Н.А.
 Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: современный подход к диагностике и лекарственной терапии2, 216
- Чельцов В.В. см. Зырянов С.К.*
Черняев А.Л. см. Самсонова М.В.
Чушкин М.И. см. Отс О.Н.
Шарипов Р.Н. см. Колпакова А.Ф.
Шаталова О.В. см. Зырянов С.К.

Лекции

- Асямов К.В. см. Шустов С.Б.*
Баранова И.А., Кондратьева Е.И., Красовский С.А.
 Остеопороз при муковисцидозе: вопросы терминологии, диагностики и клинической картины.2, 291
- Баранова И.А., Кондратьева Е.И., Красовский С.А.*
 Остеопороз при муковисцидозе: меры профилактики и терапевтические возможности4, 537
- Кондратьева Е.И. см. Баранова И.А.*
Красовский С.А. см. Баранова И.А.
Куренкова И.Г. см. Шустов С.Б.
Науменко Ж.К. см. Неклюдова Г.В.
Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К.
 Диагностические возможности ультразвуковых методов исследования в пульмонологической практике2, 283
- Харитонов М.А. см. Шустов С.Б.*
Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Харитонов М.А., Асямов К.В.
 Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии3, 410

Заметки из практики

- Алфимова О.С. см. Прибылов С.А.*
Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А.
 Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России2, 298
- Амосов В.И. см. Ночевная К.В.*
Барашко О.Д. см. Рачина С.А.

- Близнюков О.П. см. Черниченко Н.В.*
Бомбизо В.А. см. Цеймах Е.А.
Бондаренко А.В. см. Цеймах Е.А.
Власов Т.Д. см. Ночевная К.В.
Жданкина С.Н. см. Самсонова М.В.
Золотницкая В.П. см. Ночевная К.В.
Котляров П.М. см. Черниченко Н.В.
Красовский С.А. см. Амелина Е.Л.
Крылова Н.А. см. Амелина Е.Л.
Кузичкина М.Ю. см. Прибылов С.А.
Лебедева Е.О. см. Рачина С.А.
Меньшиков А.А. см. Цеймах Е.А.
Михайличенко К.Ю. см. Самсонова М.В.
Мурзин Я.Ю. см. Черниченко Н.В.
Нашатырева М.С. см. Трофименко И.Н.
Нестерович И.И. см. Ночевная К.В.
*Ночевная К.В., Нестерович И.И., Рабик Ю.Д., Сперанская А.А.,
 Золотницкая В.П., Амосов В.И., Власов Т.Д., Трофимов В.И.*
 Случай тяжелого поражения легких у больной
 с длительным течением ревматоидного артрита 5, 681
- Парфенова И.Н. см. Цеймах Е.А.*
*Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Алфимова О.С., Шабанов Е.А.,
 Кузичкина М.Ю.*
 Врожденная и приобретенная тромбофилия с тромбозом
 ветвей легочных артерий (клиническое наблюдение) ... 3, 423
- Прибылова Н.Н. см. Прибылов С.А.*
Прудникова Н.В. см. Рачина С.А.
Рабик Ю.Д. см. Ночевная К.В.
Рачина С.А., Барашко О.Д., Прудникова Н.В., Лебедева Е.О.
 Клиническое наблюдение пациента с внебольничной
 пневмонией, вызванной *Legionella pneumophila* 4, 553
- Самсонова М.В., Черняев А.Л., Михайличенко К.Ю., Жданкина
 С.Н.*
 Легочный вариант гистиоцитоза из клеток Лангерганса
 у пожилого мужчины 3, 419
- Сперанская А.А. см. Ночевная К.В.*
Сусарев И.О. см. Черниченко Н.В.
Трофименко И.Н., Нашатырева М.С., Черняк Б.А.
 Поражение легких при анкилозирующем спондилите ... 1, 97
- Трофимов В.И. см. Ночевная К.В.*
Усачева М.В. см. Амелина Е.Л.
*Цеймах Е.А., Бомбизо В.А., Бондаренко А.В., Меньшиков А.А.,
 Парфенова И.Н.*
 Случай успешного лечения больного с отрывом левого
 купола диафрагмы от грудной стенки 4, 548
- Черниченко Н.В., Сусарев И.О., Мурзин Я.Ю., Котляров П.М.,
 Близнюков О.П.*
 Псевдоопухолевая форма поражения бронха при
 саркоидозе: редкое наблюдение 1, 103
- Черняев А.Л. см. Самсонова М.В.*
Черняк Б.А. см. Трофименко И.Н.
Шабанов Е.А. см. Прибылов С.А.
- Новое о лекарственных препаратах**
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А.,
 Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П.,
 Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И.,
 Степанян И.Э., Трофимов В.И.*
 Новые возможности в профилактике обострений
 хронической обструктивной болезни легких.
 Заключение группы специалистов Российского
 респираторного общества 1, 108
- Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.*
Барабанова Е.Н. см. Варгина В.Н.
- Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.*
Варгина В.Н., Барабанова Е.Н.
 Солфордское исследование — путь к улучшению контроля
 над бронхиальной астмой в реальной клинической
 практике (обзор клинического исследования) 5, 672
- Визель А.А. см. Авдеев С.Н.*
Визель А.А. см. Овчаренко С.И.
Гамова И.В. см. Овчаренко С.И.
Добротина И.С. см. Овчаренко С.И.
Дронов И.А., Шахназарова М.Д.
 Применение N-ацетилцистеина у детей: современные
 данные и новые возможности 6, 811
- Загидуллин Ш.З. см. Овчаренко С.И.*
Зырянов С.К. см. Авдеев С.Н.
Игнатова Г.Л. см. Авдеев С.Н.
Княжеская Н.П. см. Авдеев С.Н.
Колосова Н.Г. см. Малахов А.Б.
Купаев В.И. см. Овчаренко С.И.
Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.
Малахов А.Б., Колосова Н.Г.
 Небулайзерная терапия в педиатрической практике ... 1, 122
- Недашковская Н.Г. см. Овчаренко С.И.*
Овчаренко С.И. см. Авдеев С.Н.
*Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С.,
 Загидуллин Ш.З., Купаев В.И., Недашковская Н.Г.,
 Постникова Л.Б., Уханова О.П., Фассахов Р.С.,
 Хамитов Р.Ф.*
 Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол
 в лечении хронической обструктивной болезни легких
 стабильного течения. Заключение совета экспертов
 Приволжского Федерального округа России 1, 114
- Постникова Л.Б. см. Овчаренко С.И.*
Синопальников А.И. см. Авдеев С.Н.
Степанян И.Э. см. Авдеев С.Н.
Трофимов В.И. см. Авдеев С.Н.
Уханова О.П. см. Овчаренко С.И.
Фассахов Р.С. см. Овчаренко С.И.
Хамитов Р.Ф. см. Овчаренко С.И.
Шахназарова М.Д. см. Дронов И.А.
- Юбилей**
- Александр Андреевич Визель.*
 К 60-летию со дня рождения 2, 302
- Андрей Станиславович Белевский.*
 К 60-летию со дня рождения 4, 546
- Светлана Ивановна Овчаренко.*
 К 80-летию со дня рождения 5, 679
- Сергей Николаевич Авдеев.*
 К 50-летию со дня рождения 6, 816
- Ретроспектива**
- Власова Н.А. см. Зулкарнеев Р.Х.*
Загидуллин Ш.З. см. Зулкарнеев Р.Х.
Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З., Власова Н.А.
 Сульфидинотерапия пневмонии в годы Великой
 Отечественной войны 1941–1945 гг. 3, 427
- Некролог**
- Памяти Михаила Тимофеевича Луценко 5, 687*
Памяти Федора Федоровича Тетенева 3, 431
Памяти Юрия Сергеевича Ландышева 4, 557
- Авторский указатель статей, опубликованных в журнале
 «Пульмонология» в 2016 году 1, 127