



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 читатели!

В данном номере представлена актуальная информация, которая будет интересна широкому кругу специалистов.

Передовая статья *Л.А.Шпагиной и соавт.* «Клинико-функциональная и молекулярная характеристика анемии в условиях коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких» посвящена исследованию влияния фенотипа хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на особенности развития анемического синдрома. Установлено, что коморбидность ХОБЛ и анемического синдрома характеризуется гетерогенностью и представлена эритропоэтин-резистентной либо эритропоэтин-дефицитной анемией. Полученные данные представляются важными как с теоретической, так и с практической точки зрения, поскольку согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2011–2018*), оценка коморбидности является обязательной для выбора индивидуальной тактики лечения.

В Клинических рекомендациях по лечению бронхоэктазов у взрослых больных, опубликованных Европейским респираторным обществом (2017), рассматриваются проблемы установления этиологии клинически значимых бронхоэктазов, лечения обострений, эрадикации возбудителей, длительной антибактериальной, противовоспалительной, мукоактивной и бронхолитической терапии, хирургического лечения и лечебной физкультуры. Основное внимание уделено современным подходам к решению наиболее значимой задачи в ведении пациентов с бронхоэктазами – предотвращению и терапии обострений. Несомненно, что даже несмотря на то, что большая часть рекомендаций, к сожалению, основана на доказательствах низкого качества, данная публикация вызовет интерес у клиницистов.

В работе *О.Н.Титовой и соавт.* «Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксического сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких» обсуждаются результаты применения ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) целекоксиба у крыс при моделировании у них ХОБЛ при помощи экспозиций к диоксиду азота. Показано, что к концу экспозиций в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) у животных возрастал уровень нейтрофилов и медиаторов воспаления, а уровень сурфактантного белка SP-D снижался. Однако у крыс, получавших целекоксиб внутривентриально с 30-го дня исследования, показатели БАЛЖ приближались к нормальным значениям, причем уровень сурфактантного белка достоверно увеличивался по сравнению с нормой. Результаты исследования свидетельствуют о роли активации ЦОГ-2 в патогенезе ХОБЛ и перспективности изучения новых методов терапии заболевания, воздействующих на активацию ЦОГ-2.

Результаты использования различных схем вакцинации 23-валентной полисахаридной (ППВ-23) и 13-валентной конъюгированной полисахаридной (ПКВ-13) пневмококковыми вакцинами в лечении взрослых больных бронхиальной астмой (БА) приводятся в статье *А.Д.Протасова и соавт.* «Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой». Установлено, что через 4 года после начала исследования значимое снижение числа госпитализаций зафиксировано только у лиц, получавших ПКВ-13, а затем через 2 мес. – ПКВ-23. Обсуждаются гипотетические механизмы эффективности вакцинации ПКВ у больных БА, предлагается оптимальный алгоритм вакцинации для введения в комплекс базовой терапии БА.

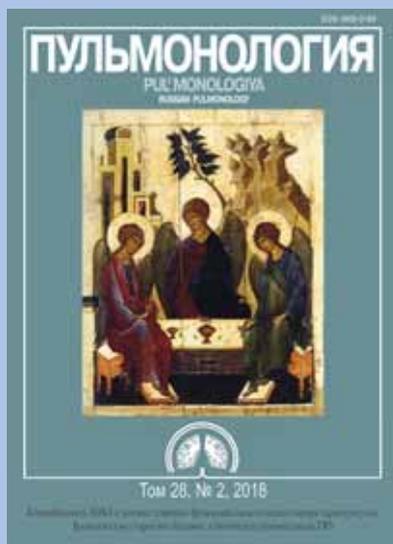
В обзорной статье *П.М.Котлярова* «Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких» дана развернутая характеристика роли метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) в дифференциальной диагностике патологических процессов в легких. Особое внимание уделено значению МРТ при уточнении природы очаговых изменений легких, возможностям дифференцирования злокачественных опухолей от воспалительных процессов, микозов паразитарного поражения, туберкулеза, доброкачественных новообразований. Также рассматривается роль метода МРТ при прогнозировании течения заболеваний легких.

В работе *К.А.Зыкова и соавт.* «Хроническая обструктивная болезнь легких: моно-, двойная, тройная терапия...» четко описаны принципы выбора препаратов и их эффекты при терапии ХОБЛ, а также клинические показания с учетом доказательной базы для ее коррекции; при этом показано, что > 90 % больных ХОБЛ не получают адекватной современной терапии. Важной частью работы является изложение и обсуждение отечественных и зарубежных клинических алгоритмов терапии ХОБЛ.

Представленный в данном выпуске материал будет полезен читателям в повседневной практике.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Троица Ветхозаветная. Середина XVI века
Центральный музей древнерусской культуры
и искусства им. Андрея Рублева, Москва

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 19.06.2018
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

- Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Карева Н.П., Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Сараскина Л.Е., Суровенко Т.Н.*
Клинико-функциональная и молекулярная характеристика анемии в условиях коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких135

Клинические рекомендации

- Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации
Европейского респираторного общества147

Оригинальные исследования

- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Суркова Е.А., Преображенская Т.Н., Двораковская И.В.*
Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксического сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких169
- Со А.К., Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.*
Влияние адьювантного применения ацетазоламида с неинвазивной вентилиацией легких у больных с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких177

- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.*
Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекцией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких185

- Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Корымасов Е.А., Штейнер М.Л., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Решетникова В.П., Лаврентьева Н.Е.*
Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой193

- Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Каган Е.С., Глинчиков К.Е., Барбараш О.Л.*
Моделирование риска развития респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию200

- Боровицкий В.С.*
Рентгенологические проявления туберкулеза легких, сочетанного с инфекцией вирусом иммунодефицита человека, при различной степени иммуносупрессии у лиц с девиантным поведением211

Обзоры

- Котляров П.М., Лагуева И.Д., Сергеев Н.И., Солодкий В.А.*
Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких217

- Авдеев С.Н., Трушенко Н.В.*
Возможности фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония в терапии хронической обструктивной болезни легких: обзор современных данных224

- Зыков К.А., Рвачева А.В., Кобылянский В.И., Осипова Г.Л., Соколов Е.И.*
Хроническая обструктивная болезнь легких: моно-, двойная, тройная терапия...234

Заметки из практики

- Самсонова М.В., Черняев А.Л., Лебедин Ю.С., Михайличенко К.Ю., Поливанова А.Э.*
Мукормикоз легких243

Ретроспектива

- Дворецкий Л.И.*
О легочном заболевании Ф.М.Достоевского. Часть 2-я248

Contents

Editorial

- Shpagina L.A., Kotova O.S., Sphagin I.S., Kareva N.P., Zyubina L.Yu., Panacheva L.A., Saraskina L.E., Surovenko T.N.*
Clinical, functional and molecular characteristics of anemia with comorbid chronic obstructive pulmonary disease135

Clinical guidelines

- Adult patients with bronchiectasis:
clinical guideline of European Respiratory Society147

Original studies

- Titova O.N., Kuzubova O.N., Lebedeva E.S., Surkova E.A., Preobrazhenskaya T.N., Dvorakovskaya I.V.*
Anti-inflammatory and regenerative effects of hypoxic signaling inhibition in a model of COPD169
- Soe A.K., Nuralieva G.S., Avdeev S.N., Chuchalin A.G.*
Adjuvant acetazolamide in patients with acute severe exacerbation of COPD and noninvasive ventilation177

- Ignatova G.L., Antonov V.N.*
Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease185

- Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Korymasov E.A., Shteyner M.L., Tezikov Y.V., Lipatov I.S., Reshetnikova V.P., Lavrent'yeva N.E.*
Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients193

- Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Slepynina Y.S., Kagan E.S., Glinchikov K.E., Barbarash O.L.*
A modeling of risk of respiratory complications in patients with ischaemic heart disease underwent coronary bypass surgery200

- Borovitskiy V.S.*
Radiographic features of pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients with different severity of immunosuppression and deviant behavior211

Reviews

- Kotlyarov P.M., Lagkuyeva I.D., Sergeyev N.I., Solodkiy V.A.*
Magnetic resonance imaging for diagnostics of lung diseases217

- Avdeev S.N., Trushenko N.V.*
Effects of fixed combination of indacaterol/glycopyrronium in chronic obstructive pulmonary disease: state-of-the art review224

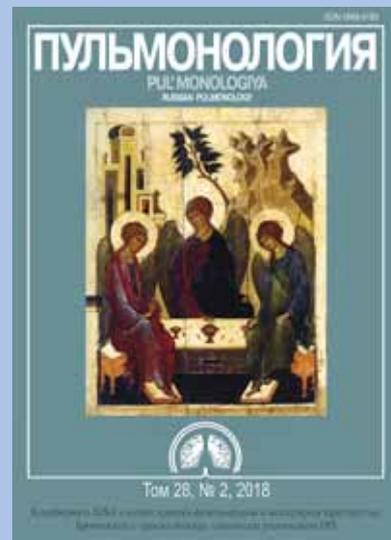
- Zykov K.A., Rvacheva A.V., Kobylanskiy V.I., Osipova G.L., Tatarskiy A.R., Sokolov E.I.*
Chronic obstructive pulmonary disease: mono-, double-, triple therapy... ..234

Notes

- Samsonova M.V., Chernyayev A.L., Lebedin Y.S., Mikhailichenko K.Yu., Polivanova A.E.*
Pulmonary mucormycosis243

Retrospective

- Dvoretzkiy L.I.*
About pulmonary disease of Fedor M. Dostoevskiy. Part 2248



The Old Testament Trinity
The mid-16th century
Andrei Rublev Central Museum of Early Russian
Culture and Art, Moscow

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. Людвиг 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)

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

Гущин 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, Head of Laboratory 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 (МАК-МАХ), 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.Чалидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, GARD-координатор Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравитлс 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 МАК-МАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Сoodaева 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 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.Javakhishvili 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 Miravitlles, 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 Mirrakhimov 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.Chernoutsky 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. Chernekhovskaya, 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 клиничко-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 Екатеринбурга, 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)

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 Sciences 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 Phthysiology 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 of Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, 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 Phthysiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasilii 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. Shaporova, 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)

Клинико-функциональная и молекулярная характеристика анемии в условиях коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких

Л.А.Шпагина¹, О.С.Котова¹, И.С.Шпагин¹, Н.П.Карева¹, Л.Ю.Зюбина¹, Л.А.Паначева¹, Л.Е.Сараскина², Т.Н.Суровенко³

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52;
- 2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Приморский край, Владивосток, просп. Острякова, 2

Информация об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Котова Ольга Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Шпагин Илья Семенович – к. м. н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Карева Нина Петровна – д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Зюбина Лариса Юрьевна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Паначева Людмила Алексеевна – д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Сараскина Любовь Евгеньевна – к. п. н., доцент кафедры иностранных языков торгово-экономического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (391) 206-24-60; e-mail: office1live@mail.ru

Суровенко Татьяна Николаевна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 242-97-78; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Резюме

Патогенетической основой коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и анемии является влияние воспаления на эритропоэз. Гетерогенность биомеханизмов ХОБЛ позволяет предполагать различия анемического синдрома в зависимости от фенотипа. **Целью** исследования явилось определение влияния фенотипа ХОБЛ на особенности анемического синдрома. **Материалы и методы.** Выполнено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование ($n = 215$) анемии у больных стабильной ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2011–2018*), анемия – согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. Стратификация больных проведена на основании патогенетического варианта анемии и уровня эритропоэтина (ЭПО) сыворотки крови. Группу контроля составили условно здоровые лица ($n = 90$). Исследованы симптомы, данные об обострениях ХОБЛ, функция внешнего дыхания, параметры гемодинамики малого круга кровообращения, тип клеточного воспаления дыхательных путей, показатели гемографии, концентрации в крови ЭПО, гепсидина-25, витамина B_{12} , фолиевой кислоты, параметры обмена железа. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 24. Сравнение выборок по непрерывным переменным проводилось методом Краскела–Уоллиса, по номинальным – при помощи критерия χ^2 . Для определения взаимосвязей использован метод логистической регрессии. **Результаты.** Выявлено 63 (29,3 %) случая анемии, из них 12 (19,0 %) представлены типичными патогенетическими вариантами – железодефицитной (9 (14,3 %)) и B_{12} -фолиеводефицитной (3 (4,8 %)) анемией, ассоциированными с небольшой продолжительностью респираторных симптомов и не взаимосвязанными с фенотипами. У 51 (81,0 %) больного течение анемии модифицировано в условиях коморбидности с ХОБЛ. У 31 (49,2 %) пациента анемия с нормальным / повышенным уровнем ЭПО являлась преимущественно гипохромной, микроцитарной, норморегенераторной. В этой группе отмечено снижение сывороточного уровня железа, витамина B_{12} и фолиевой кислоты, железосвязывающей способности сыворотки (ЖСС), повышение концентрации ферритина и гепсидина. Определена ассоциация с частыми обострениями ХОБЛ. У 20 (31,7 %) больных группы низкого уровня ЭПО наблюдались нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная анемия, нормальная концентрация железа и ферритина при низкой ЖСС и сниженном уровне гепсидина. Этот вариант анемии ассоциировался с фенотипом эмфизема-легочного фиброза и легочной гипертензии. **Заключение.** Установлено, что анемический синдром взаимосвязан с фенотипом ХОБЛ.

Ключевые слова: коморбидность, хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, анемия.

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Карева Н.П., Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Сараскина Л.Е., Суровенко Т.Н. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика анемии в условиях коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-135-146

Clinical, functional and molecular characteristics of anemia with comorbid chronic obstructive pulmonary disease

Lyubov' A. Shpagina¹, Olga S. Kotova¹, Il'ya S. Sphagin¹, Nina P. Kareva¹, Larisa Yu. Zyubina¹, Lyudmila A. Panacheva¹, Lyubov' E. Saraskina², Tat'yana N. Surovenko³

1 – Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Krasnyy prospect 52, Novosibirsk, 630091, Russia;

2 – Federal Siberian University, Ministry of Education and Science of Russian Federation: Svobodnyy prospekt 79, Krasnoyarsk, 660041, Russia;

3 – Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: prospekt Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

Author information

Lyubov' A. Shpagina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Ol'ga S. Kotova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Il'ya S. Sphagin, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Postgraduate Medical Training, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Nina P. Kareva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Internal Medicine and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Larisa Yu. Zyubina, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Internal Medicine and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Lyudmila A. Panacheva, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Professor, Department of Hospital Internal Medicine and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Lyubov' E. Saraskina, Candidate in Pedagogics, Associate Professor, Department of Foreign Languages, Institute of Economics and Trade, Federal Siberian University, Ministry of Education and Science of Russian Federation; tel.: (391) 206-24-60; e-mail: office1live@mail.ru

Tat'yana N. Surovenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Pediatric Diseases, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (423) 242-97-78; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Abstract

The aim was to investigate an impact of different COPD phenotypes on clinical course of anemic syndrome. **Methods.** This was a single-center prospective observational cohort study. Patients with stable COPD and anemia were involved ($n = 215$). COPD was diagnosed according to GOLD criteria and anemia was diagnosed according to WHO criteria. The control group included 90 healthy subjects. COPD patients with anemia were stratified according to pathogenic variants of anemia and serum erythropoietin level. COPD symptoms, exacerbations, lung function, pulmonary hemodynamics, the type of airway inflammation, hematology parameters, serum erythropoietin, hepcidin 25, vitamin B12, folate, and iron homeostasis were assessed. Statistical analysis was performed using SPSS 24 software. The groups were compared using chi square test for nominal variables and Kruskal-Wallis test for continuous variables. Logistic regression was used to explore the relationships between variables. **Results.** Anemia was diagnosed in 63 (29.3%) of patients including common pathogenetic variants of anemia in 12 (19.0%) of patients: iron deficiency 9 (14.3%) and vitamin B₁₂ deficiency 3 (4.8%). This anemia variants were associated with shorter duration of respiratory symptoms and was not related to COPD phenotype. The clinical course of anemia was modified due to comorbid COPD in 51 (81.0%) of patients. Anemia with normal/high erythropoietin level was found in 31 (49.2%) of COPD patients and was hypochromic, microcytic and hyperregenerative. Those patients had low serum levels of iron, vitamin B₁₂, and folate, low total and latent iron-binding capacity of serum, and high levels of ferritin and hepcidine. This type of anemia was associated with frequent COPD exacerbations. Anemia with low erythropoietin level 20 (31.7%) was normochromic, normocytic, and normoregenerative, with normal serum iron and ferritin levels, low iron-binding capacity of serum, and low hepcidine level. This type of anemia was associated with combined pulmonary fibrosis and emphysema and with pulmonary hypertension. **Conclusion.** Anemic syndrome in COPD patients is associated with COPD phenotype.

Key words: comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, anemia.

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Sphagin I.S., Kareva N.P., Zyubina L.Yu., Panacheva L.A., Saraskina L.E., Surovenko T.N. Clinical, functional and molecular characteristics of anemia with comorbid chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 135–146 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-135-146

Коморбидность – появление или прогрессирование ≥ 2 взаимосвязанных заболеваний – является важнейшей характеристикой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при этом $\geq 86\%$ случаев ХОБЛ сочетаются с сердечно-сосудистыми заболеваниями, дисфункцией скелетных мышц, метаболическим синдромом, остеопорозом, анемией [1]. В случае коморбидной патологии затруднена диагностика, увеличивается тяжесть респираторных симптомов и ухудшается прогноз [2]. Таким образом, при выборе индивидуальной терапевтической стратегии для больного ХОБЛ обязательна оценка коморбидности согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2011–2018; Федеральные клинические рекомендации, 2014) [3, 4].

Основой формирования коморбидных состояний при ХОБЛ является системное воспаление (т. н. феномен уклонения провоспалительных факторов из легких в системный кровоток) [5, 6]. С этой точки зрения представляется закономерным сочетание ХОБЛ и анемии. Известно, что биомеханизм анемии хронического заболевания – это комплексное многоуровневое воздействие воспалительных факторов на процесс кроветворения. Провоспалительные цитокины (интерлейкины (IL)-1, -6, -10, интерферон (IFN)- γ , фактор некроза опухоли- α (TNF- α)) модифицируют активность молекул, обеспечивающих нормальный обмен железа – дивалентного транспортера металлов-1, ферритина, трансферрина, ферропортина, увеличивают выработку гепатоцитами гормона гепсидина. В результате уменьшается абсорбция железа в кишечнике, блокируется его

мобилизация из депо, что приводит к снижению концентрации железа сыворотки и, следовательно, недостатку для эритропоэза [7–9]. Воспалительные факторы могут подавлять выработку эритропоэтина (ЭПО) – основного гормона, обеспечивающего пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток эритроидного ряда, или формировать резистентность кроветворной ткани к его воздействию [10, 11]. У больных ХОБЛ наблюдались и снижение, и увеличение концентрации в сыворотке ЭПО [11, 12]. Так, в сообщении *D.Markoulaki et al.* отмечается достоверно низкий уровень гемоглобина у больных с тяжелым обострением ХОБЛ при поступлении в стационар по сравнению с состоянием при выписке и в стабильную фазу заболевания. Одновременно во время обострения концентрация ЭПО сыворотки была выше, сывороточные концентрации IL-6 положительно коррелировали с концентрацией ЭПО и отрицательно – с уровнем гемоглобина крови, что позволяет предполагать резистентность к ЭПО на фоне воспалительной активности [13]. Снижение чувствительности к ЭПО наблюдалось также в стабильную фазу ХОБЛ при наличии системных признаков воспаления [11]. IL-1, TNF- α и IFN- γ подавляют кроветворение также за счет непосредственного влияния на эритроидные клетки-предшественники [9]. При ХОБЛ развитие анемии дополнительно может быть связано с дисрегуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ренальной дисфункцией, андрогенной недостаточностью [9]. Кроме того, по результатам ряда исследований ХОБЛ выявлен дефицит витамина B₁₂, фолиевой кислоты и витамина D [14, 15].

По данным разных исследований, распространенность анемии у больных стабильной ХОБЛ значительна и составляет от 6,2 до 30 % [11, 12, 14, 16–18], а у лиц с обострением ХОБЛ, нуждающихся в инвазивной вентилиации легких, достигает 79,9 % [19]. Анемия существенно влияет на прогноз ХОБЛ. Она ассоциирована с усилением одышки, снижением переносимости физической нагрузки (снижение дистанции по результатам 6-минутного шагового теста, максимального потребления кислорода и выполненной работы по данным спирометрии), ухудшением качества жизни, увеличением общей смертности, низким индексом массы тела, низким уровнем общего холестерина и альбумина сыворотки, чаще встречается у пожилых больных [16, 17, 20–23]. При обострении ХОБЛ в случае анемии увеличиваются тяжесть острой дыхательной недостаточности (потребность в инвазивной вентилиации легких) и показатели смертности [19]. У больных ХОБЛ в сочетании с анемией на 5 % выше вероятность повторных госпитализаций [24].

Учитывая гетерогенность патогенеза и ХОБЛ [25], и анемии [9], а также вариабельность результатов исследований преваленса анемии при ХОБЛ, можно

предполагать взаимосвязь анемического синдрома с фенотипом. Особенности формирования анемии при различных фенотипах ХОБЛ изучены все еще недостаточно. Целью настоящего исследования явилось определение влияния фенотипа ХОБЛ на особенности анемического синдрома.

Материалы и методы

Выполнено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование анемии у больных ХОБЛ ($n = 215$). Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев GOLD (2011–2018) – отношение постбронходилатационных объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 0,7$ [3]. Анемия диагностировалась по критериям ВОЗ: уровень гемоглобина крови < 130 г / л – у мужчин и 120 г / л – у женщин*. Стратификация больных проведена на основании патогенетического варианта анемии и уровня ЭПО сыворотки крови. Группу контроля составили условно здоровые лица ($n = 90$).

Основными критериями включения явились информированное согласие на участие в исследовании, соответствие диагнозов ХОБЛ – критериям GOLD (2011), анемия – критериям ВОЗ*; возраст от 40 до 74 лет; табакокурение на время включения в исследование или в анамнезе в течение ≥ 10 лет. Критерии исключения – отсутствие информированного согласия больного, другие, кроме ХОБЛ, заболевания легких и дыхательных путей (допускалось наличие простого хронического бронхита), другие воспалительные заболевания, в т. ч. аутоиммунные, паразитозы, активные очаги хронической инфекции, вирус иммунодефицита человека, злокачественные новообразования, левожелудочковая сердечная недостаточность IА, IВ, II стадии, цирроз печени, хроническая болезнь почек С5, наследственные анемии, острая постгеморрагическая анемия, неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования и наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом.

Исследование проводилось в стабильную фазу болезни. У всех пациентов оценивались жалобы и анамнез по данным, сообщенным и самим больным, и согласно медицинской документации (амбулаторная карта, выписка из карты стационарного больного). Статус курения определялся при помощи анкетирования больных. Индекс курения (пачколет) рассчитывался как (число сигарет в сутки / 20) \times число лет курения.

Проведены следующие оценки ХОБЛ: частота обострений, под которыми понималось ухудшение симптомов ХОБЛ, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии. Обострение классифицировано как тяжелое при наличии оснований для

* Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. 2001; WHO/NHD/01.3. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/ [Accessed 28 March, 2018].

лечения в условиях круглосуточного стационара. Частыми обострениями считались ≥ 2 любых или 1 тяжелое обострение в течение 1 года [3]. Тяжесть симптомов ХОБЛ определялась согласно оценочному тесту по ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) [3].

Функция легких исследовалась при помощи спирографии с пробой с бронхолитическим препаратом (спирограф *MicroLab CareFusion*, США), бодиплетизмографии, определения диффузионной способности легких для монооксида углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с задержкой дыхания (бодиплетизмограф *Power Cube Body*, Германия). Обследование выполнено в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [27].

Для выявления интерстициальных изменений в легких и эмфиземы выполнена обзорная рентгенография грудной клетки в 2 проекциях. Результаты исследования оценивались качественно, при явном преобладании эмфиземы или сочетании эмфиземы и легочного фиброза.

Состояние малого круга кровообращения и структурные нарушения правых отделов сердца оценивались методом доплер-эхокардиографии (ультразвуковой сканер *Mindray DC-N3*, Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко, Лтд, КНР).

Определялись парциальное напряжение кислорода (PaO_2), углекислого газа ($PaCO_2$), pH артериальной крови в утренние часы (07.00) до приема бронхолитических препаратов с помощью автоматического анализатора газов и электролитов крови ОРТІ (ОРТІ *Medical Systems Inc.*, США). Дыхательная недостаточность диагностировалась при снижении $PaO_2 < 80$ мм рт. ст.

Для получения индуцированной мокроты использовались ингаляции 3%-го раствора хлорида натрия (20 мл). До ингаляции 3%-го хлорида натрия больному ингалировались 2 мл салбутамола через ультразвуковой небулайзер (*Pari Boy SX*, PARI GmbH, Германия). После ингаляции 3%-го раствора хлорида натрия в течение 30 мин проводился сбор мокроты путем экспекторации. Цитологическое исследование лаважной жидкости и индуцированной мокроты методом световой микроскопии проводилось в день забора материала, подготовка образцов к исследованию – согласно стандартной процедуре, окраска – по Райт–Гимзе.

Эозинофильный тип воспаления диагностировался, если в периферической крови выявлялись > 300 эозинофилов в 1 мкл, и / или $> 3\%$ лейкоцитов составляли эозинофилы, и / или если при цитологическом исследовании индуцированной мокроты $> 3\%$ лейкоцитов были представлены эозинофилами, нейтрофильный тип – при доле нейтрофилов $\geq 64\%$, пауцигранулоцитарный тип – при доле эозинофилов $< 3\%$, нейтрофилов – $< 64\%$, смешанный эозинофильно-нейтрофильный тип – при доле эозинофилов $> 3\%$ и одновременной доле нейтрофилов $> 64\%$ [25].

Исследование общего анализа крови выполнено на анализаторе *Hemolux 19* (Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко, Лтд, КНР). Кон-

центрации в сыворотке или плазме крови ЭПО, гепсидина-25, витамина B_{12} , фолиевой кислоты, ферритина определены методом твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» (*Expert Plus, Asys Hitech*, Австрия), стандартная длина волны измерения составляла 450 нм. Концентрация в плазме общего железа сыворотки, общую (ОЖСС) и латентную (ЛЖСС) железосвязывающую способность сыворотки (ЖСС) исследовалась стандартным биохимическим колориметрическим методом.

Общая продолжительность исследования, проведенного на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск), составила 14 (11–17) мес.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 24. Критический уровень значимости p составил 0,05. Соответствие данных нормальному распределению определялось методом Колмогорова–Смирнова. Применялись методы описательной статистики для непрерывных переменных при нормальном распределении – средняя и ее стандартная ошибка; 95%-ный доверительный интервал (ДИ); данные представлены в виде $M \pm m$; при распределении, отличном от нормального, – медиана и межквартильный интервал, для качественных переменных – определение долей. Сравнение независимых выборок по непрерывным переменным выполнено методом Краскелла–Уоллиса, по номинальным переменным – при помощи критерия χ^2 . Определение взаимосвязей проведено методом логистической регрессии.

Биоэтика. Исследования выполнены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 (2002) «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

Результаты и обсуждение

Всего в исследование включены больные ХОБЛ ($n = 215$: 175 (81,4 %) мужчин, 40 (18,6 %) женщин; средний возраст – 61,5 (55–65) года, ОФВ₁ / ФЖЕЛ – $60,5 \pm 12,8\%$, ОФВ₁ – $54,5 \pm 16,0\%$). Выявлено 63 (29,3 %) случая анемии, из которых 9 (14,3 %) соответствовали признакам железодефицитной анемии (ЖДА) – гипохромия эритроцитов; нормогиперрегенераторный характер анемии; сни-

жение общего железа сыворотки < 6,6 мкмоль / л – у женщин и 11,0 мкмоль / л – у мужчин и одновременное повышение ОЖСС > 76 мкмоль / л; ЛЖСС > 55,5 мкмоль / л при снижении ферритина; 3 (4,8 %) случая соответствовали признакам В₁₂-фолиеводефицитной анемии (В₁₂-ФДА) – макроцитоз и гиперхромия эритроцитов; снижение сывороточных концентраций витамина В₁₂ < 187 пг / мл и / или фолиевой кислоты < 3,1 пг / мл. У 51 (80,9 %) больного наблюдался патоморфоз анемии в условиях коморбидности с ХОБЛ.

Концентрация ЭПО сыворотки в группе контроля составила 16,6 ± 1,18 ЕД / мл (95%-ный ДИ – 4,4–28,7 ЕД / мл). Из больных ХОБЛ с анемией, не соответствующей критериям известных патогенетических вариантов, уровень ЭПО меньше нижнего значения ДИ в группе здоровых лиц выявлен у 31 (49,2 %) пациента с коморбидной формой патологии, больше нижнего значения ДИ – у 20 (31,7 %). С помощью полученных данных определена целесообразность стратификации больных ХОБЛ и хронической анемией по уровню ЭПО сыворотки крови.

Таким образом, исследованы группы пациентов с коморбидной формой патологии: ХОБЛ в сочетании с ЖДА или В₁₂-ФДА (n = 12); ХОБЛ в сочетании с хронической анемией и повышенным / нормальным уровнем ЭПО сыворотки крови (n = 20); ХОБЛ в сочетании с хронической анемией и низким уровнем ЭПО сыворотки (n = 31); ХОБЛ без анемии (n = 52). Группы были сопоставимы по возрасту (p < 0,05); в группе лиц с ХОБЛ + ЖДА / В₁₂-ФДА преобладали женщины – 7 (58,3 %) vs 6 (30,0 %) и 9 (29,0 %) – в группах анемии хронического заболевания (χ² = 4,98; p = 0,048).

У всех больных диагностирована легкая степень снижения гемоглобина крови (табл. 1). Анемия с нормальным / повышенным уровнем ЭПО была преимущественно гипохромной микроцитарной, но с достаточно большой вероятностью (25 %) формирования нормохромного нормоцитарного варианта, нормо- или гипорегенераторной. В группе низкого уровня ЭПО наблюдалась нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная анемия (доля ретикулоцитов была наименьшей из исследованных групп).

Таблица 1
Гематологическая характеристика анемического синдрома у больных хронической обструктивной болезнью легких

Table 1
Hematological characteristics of anemic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	ХОБЛ и анемия (n = 63)				χ ²	p
	ЖДА	В ₁₂ -ФДА	с нормальным / повышенным уровнем ЭПО	с низким уровнем ЭПО		
	n = 9	n = 3	n = 20	n = 31		
Число эритроцитов × 10 ¹² / л	4,60 ± 0,95 ^{*,#}	1,50 ± 0,18 ^{*,**,#}	3,90 ± 1,12 ^{*,#}	2,50 ± 1,26 ^{*,**}	–	0,04
Hb, г / л	105,0 ± 5,3	98,0 ± 3,2	109,0 ± 4,9	100,0 ± 6,5	–	0,33
Ht, %	32,50 ± 3,72	30,80 ± 1,53	33,80 ± 2,41	31,90 ± 1,96	–	0,65
Средняя концентрация Hb в 1 эритроците, г / л	301,0 ± 9,6 ^{*,**,#}	401,0 ± 5,8 ^{*,**,#}	310,0 ± 7,2 ^{*,#}	350,0 ± 6,1 ^{*,**}	–	0,01
Среднее содержание Hb в 1 эритроците, пг	20,10 ± 3,11 ^{*,**,#}	39,50 ± 2,73 ^{*,**,#}	25,80 ± 1,71 ^{*,#}	30,20 ± 3,54 ^{*,**}	–	0,01
Анемия, n (%):						
• нормохромная	0	0	5 (25,0)	28 (90,3)	9,2	0,005 ^{##}
• гипохромная	9 (100)	0	15 (75,0)	3 (9,7)	14,6	
• гиперхромная	0	3 (100,0)	0	0		0,001 ^{##}
Средний объем эритроцитов, фл	72,4 ± 2,1 ^{*,#}	121,0 ± 4,0 ^{*,**,#}	78,1 ± 5,7 ^{*,#}	92,30 ± 2,15 ^{*,**}	–	0,01
Анемия n (%):						
• нормоцитарная	0	0	6 (30,0)	27 (87,1)	8,7	0,01 ^{##}
• микроцитарная	9 (100)	0	14 (70,0)	4 (12,9)	11,3	0,002 [*]
• макроцитарная	0	3 (100)	0	0		
Доля ретикулоцитов, %	2,10 ± 1,04 ^{*,**,#}	0,30 ± 0,07 ^{*,**,#}	0,90 ± 2,17 ^{*,#}	0,10 ± 0,12 ^{*,**}	–	0,01
Анемия, n (%):						
• гипорегенераторная	0	3 (100)	8 (40,0)	26 (83,9)	5,8	0,03 ^{##}
• норморегенераторная	2 (22,2)	0	12 (60,0)	5 (16,1)	9,1	0,01 ^{##}
• гиперрегенераторная	7 (77,8)	0	0	0		
Число лейкоцитов × 10 ⁹ / л	5,20 ± 3,15 ^{**}	2,5 ± 2,9 ^{*,**,#}	5,60 ± 3,13	6,80 ± 2,66	–	0,04
Число тромбоцитов	195,10 ± 10,64 ^{**}	124,00 ± 9,73 ^{*,**,#}	188,00 ± 11,15 ^{**}	190,20 ± 9,35 ^{**}	–	0,04

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; ЭПО – эритропоэтин; ЖДА – железодефицитная, В₁₂-ФДА – В₁₂-фолиеводефицитная анемия; различия достоверны по отношению к следующим группам: * – ЖДА; ** – В₁₂-ФДА; *** – анемии с нормальным / повышенным уровнем ЭПО, # – анемии с низким уровнем ЭПО; ## – различия оценивались между группами с нормальным / повышенным и низким уровнем ЭПО.

Notes. Statistically significant difference for: *, iron deficiency anemia; **, vitamin B₁₂ and folate deficiency anemia; ***, anemia with normal/high erythropoietin level; #, anemia with low erythropoietin level; ##, difference between normal/high and low erythropoietin groups.

Таблица 2
Концентрация основных факторов эритропоэза у больных хронической обструктивной болезнью легких, коморбидной с анемией
Table 2
Concentrations of main erythropoiesis factors in patients with anemia and comorbid chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	ХОБЛ и анемия (n = 63)				Контроль (условно здо- ровые лица n = 90)	p
	ЖДА	В ₁₂ -ФДА	с нормальным / повышенным уровнем ЭПО	с низким уровнем ЭПО		
	n = 9	n = 3	n = 20	n = 31		
ЭПО, мЕД / мл	30,50 ± 1,73 ^{***, #, ##}	29,3 ± 3,9 ^{***, #, ##}	38,10 ± 2,27 ^{*, **, #, ##}	2,10 ± 0,36 ^{*, **, #, ##}	16,60 ± 1,18	0,001
Концентрация железа в сыворотке, мкмоль / л	2,20 ± 0,38 ^{***, #, ##}	27,50 ± 2,16 ^{*, **}	6,40 ± 1,47 ^{*, **, #, ##}	28,30 ± 3,29 ^{*, **, #, ##}	21,17 ± 5,39	
ОЖСС, мкмоль / л	82,10 ± 7,62 ^{***, #, ##}	49,30 ± 5,19 ^{*, **, #, ##}	41,00 ± 2,14 ^{*, **, #, ##}	40,80 ± 1,64 ^{*, **, #, ##}	50,50 ± 2,56	
ЛЖСС, мкмоль / л	64,80 ± 5,13 ^{***, #, ##}	30,50 ± 7,28 ^{*, **, #, ##}	10,30 ± 1,12 ^{*, **, #, ##}	11,00 ± 0,49 ^{*, **, #, ##}	33,40 ± 3,92	
Ферритин, мкг / л	18,20 ± 2,58 ^{***, #, ##}	108,30 ± 10,43 ^{*, **, #, ##}	350,10 ± 23,92 ^{*, **, #, ##}	210,60 ± 26,31 ^{*, **, #, ##}	115,80 ± 6,78	
Гепсидин, нг/мл	5,15 ± 0,42 ^{***, #, ##}	6,39 ± 1,30 ^{***, #, ##}	22,60 ± 2,49 ^{*, **, #, ##}	6,10 ± 0,93 ^{***, #, ##}	11,20 ± 3,55	
Цианкобаламин, пг / мл	180,1 ± 11,2 ^{*, **, #, ##}	100,40 ± 5,42 ^{***, #, ##}	173,0 ± 21,6 ^{*, **, #, ##}	132,00 ± 10,35 ^{*, **, #, ##}	228,0 ± 21,7	
Фолиевая кислота, мг / мл	3,00 ± 0,11 ^{*, **, #, ##}	1,50 ± 0,08 ^{***, #, ##}	2,70 ± 0,11 ^{*, **, #, ##}	2,00 ± 0,09 ^{***, #, ##}	9,50 ± 1,13	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЭПО – эритропоэтин; ЖДА – железодефицитная, В₁₂-ФДА – В₁₂-фолиеводефицитная анемия; ОЖСС – общая, ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность сыворотки; различия достоверны по отношению к следующим группам: * – ЖДА, ** – В₁₂-ФДА; *** – анемии с нормальным / повышенным уровнем ЭПО, # – анемии с низким уровнем ЭПО, ## – контроля.
 Notes. Statistically significant difference for: *, iron deficiency anemia; **, vitamin B₁₂ and folate deficiency anemia; ***, anemia with normal/high erythropoietin level; #, anemia with low erythropoietin level; ##, controls.

При исследовании сывороточных концентраций основных факторов эритропоэза в условиях коморбидности с ХОБЛ выявлено (табл. 2), что концентрация железа в сыворотке крови была снижена при высоком уровне ЭПО (но в меньшей степени, чем у больных ЖДА); при низком уровне ЭПО была сопоставима с данными контрольной группы и референсными значениями. Показатели ОЖСС и ЛЖСС были понижены в обеих группах анемии хронического заболевания. Концентрация ферритина была максимальной в группе анемии с повышенным уровнем ЭПО. Уровень гепсидина был наибольшим и превышал значения группы здоровых лиц при анемии с повышенным содержанием ЭПО, в остальных группах – снижен по отношению к контролю. Наибольший дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты отмечен при «классическом» варианте В₁₂-ФДА, умеренное снижение определено во всех исследуемых группах. При анемии с низким уровнем ЭПО концентрация витамина В₁₂ и фолиевой кислоты была меньше, чем при нормальном / повышенном уровне фактора.

Таким образом, анемия, коморбидная с ХОБЛ, при нормальном / повышенном уровне ЭПО характеризовалась одновременно низкими уровнем железа сыворотки, ОЖСС и ЛЖСС, повышением уровня ферритина, концентрации гепсидина и небольшим дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Вариант анемии, коморбидной с ХОБЛ и низким уровнем ЭПО, отличался нормальными уровнями железа сыворотки и ферритина при низких показателях ОЖСС, ЛЖСС и сниженном уровне гепсидина.

ЖДА или В₁₂-ФДА в условиях коморбидности с ХОБЛ развивались чаще у женщин, вероятность анемии увеличивалась с возрастом и не зависела от фенотипических особенностей ХОБЛ (рис. 1). От-

ношение шансов (ОШ) развития у мужчин с ХОБЛ типичных вариантов анемии по отношению к женщинам составило 0,15 (95%-ный ДИ – 0,05–0,5; p = 0,001) и при увеличении возраста на 1 год их вероятность возрастала на 9 % (ОШ – 1,09; 95%-ный ДИ – 1,10–1,17; p = 0,027).

Вероятность развития при ХОБЛ анемии с нормальным / повышенным или сниженным уровнем ЭПО также зависела от пола (ОШ – 0,32; 95%-ный ДИ – 0,12–0,83; p = 0,02; ОШ – 0,44; 95%-ный ДИ – 0,19–0,98; p = 0,048 соответственно) и возраста (ОШ – 1,06; 95%-ный ДИ – 1,01–1,12; p = 0,033; ОШ – 1,05; 95%-ный ДИ – 1,03–1,11; p = 0,009 соответственно). Определенные взаимосвязи коморбидной анемии с демографическими характеристиками больных ХОБЛ соответствуют ранее опубликованным данным [16, 17, 23].

В случае частых и / или тяжелых обострений увеличивалась вероятность развития анемии с нормальным / повышенным уровнем ЭПО (рис. 2). Одновременно этот вариант анемии был взаимосвязан с большей скоростью снижения ОФВ₁, выраженным увеличением остаточного объема легких, снижением DL_{CO} и преобладанием эмфиземы при рентгенологическом исследовании грудной клетки. При ХОБЛ и анемии с нормальным / повышенным уровнем ЭПО доля больных, соответствующих группе D по классификации GOLD (2017), была достоверно больше, соответствующих группе B – достоверно меньше. Коморбидная форма патологии ХОБЛ и анемия с нормальным / повышенным уровнем ЭПО была взаимосвязана с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей.

ХОБЛ и анемия с низким уровнем ЭПО (рис. 3) были взаимосвязаны с наличием выраженного пневмофиброза по данным рентгенографии груд-

ной клетки, снижением DL_{CO}, легочной гипертензией и гипоксемией согласно критериям группы В (GOLD, 2017). Для этих больных был характерен нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей. Частые обострения, увеличение остаточного объема легких, преобладание эмфиземы при рентгенографии грудной клетки определены в качестве факторов, уменьшающих вероятность развития анемии со сниженным уровнем ЭПО.

Все варианты анемии были ассоциированы со значением индекса CAT > 10, т. е. увеличивали

тяжесть симптомов ХОБЛ, что не противоречит ранее опубликованным данным [8, 14, 17].

Таким образом, в результате модификации фенотипа и биомеханизма анемии в условиях коморбидности с ХОБЛ формируются 2 основных клиникопатогенетических варианта. Вариант с нормальным / повышенным уровнем ЭПО, вероятно, связан с развитием резистентности к стимулирующим эритропоэз факторам на фоне высокой активности системного воспаления, т. к. характеризуется повышенным уровнем гепсидина (вырабатывается под действием

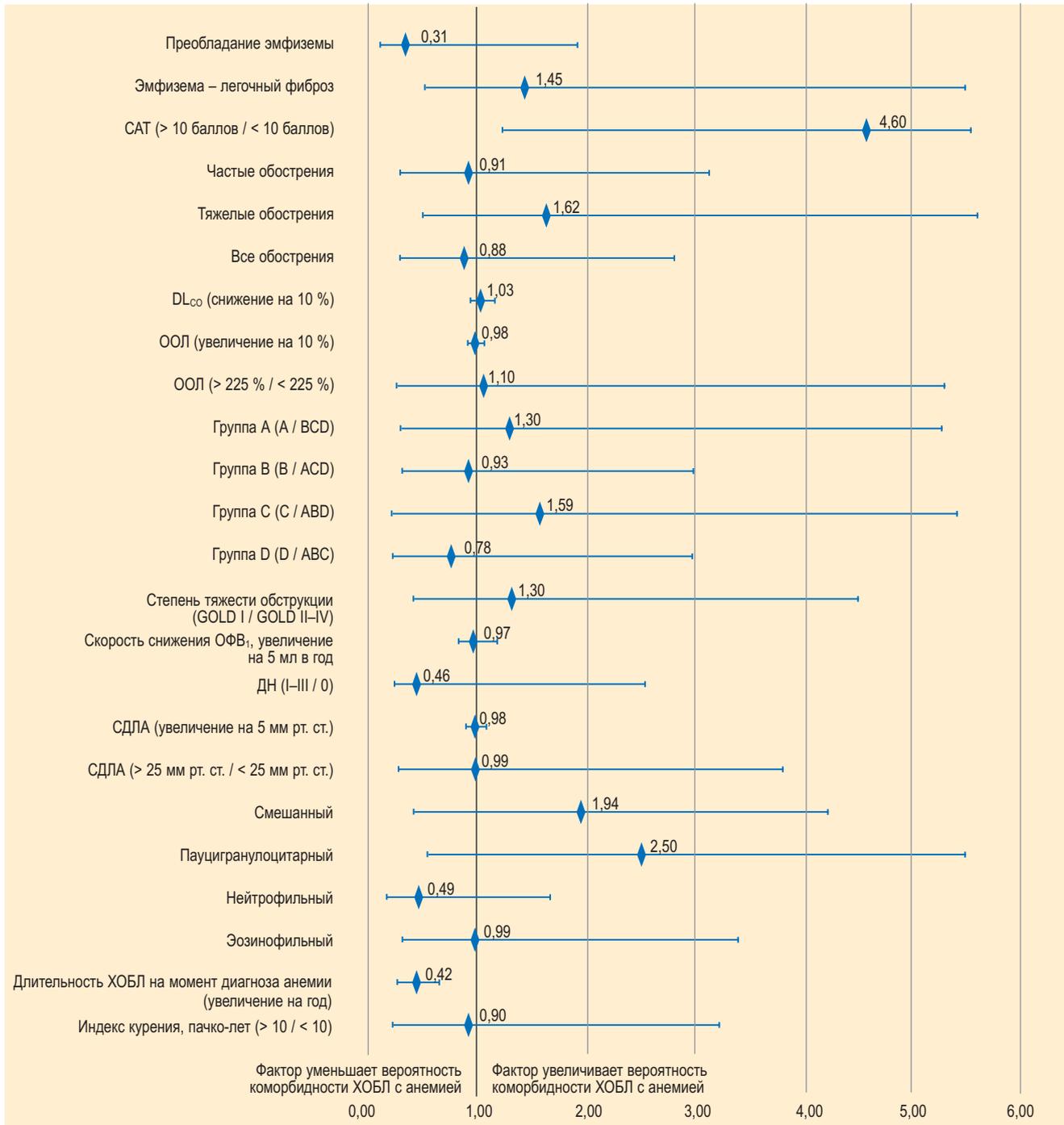


Рис. 1. Взаимосвязь фенотипа хронической обструктивной болезни легких и типичных патогенетических вариантов анемии
 Примечание. CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); DL_{CO} – диффузионная способность легких для монооксида углерода; ООЛ – остаточный объем легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДН – дыхательная недостаточность; СДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Figure 1. A relationship between the phenotype of COPD and typical pathogenic variants of anemia

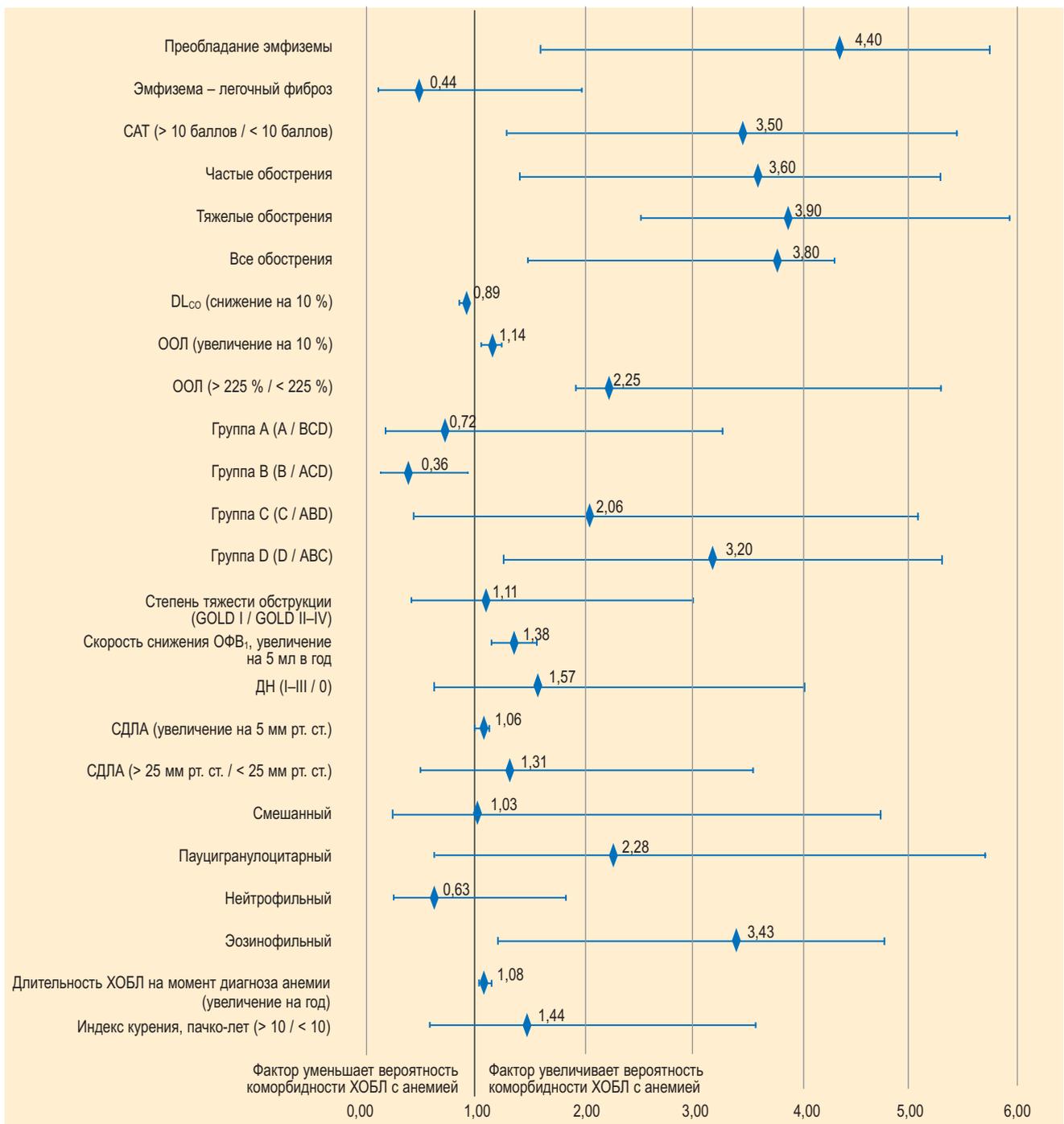


Рис. 2. Взаимосвязь фенотипа хронической обструктивной болезни легких и анемии с нормальным / повышенным уровнем эритропоэтина
 Примечание. САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); DL_{co} – диффузионная способность легких для монооксида углерода; ООЛ – остаточный объем легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДН – дыхательная недостаточность; СДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Figure 2. A relationship between the phenotype of COPD and anemia with normal/high erythropoietin level

провоспалительных цитокинов [8]), свойственным для воспалительных процессов с нарушением обмена железа [8], а также умеренным подавлением эритропоэза. Этот вариант анемии ассоциирован с большей скоростью снижения ОФВ₁ и частыми обострениями; как известно, при данном фенотипе ХОБЛ персистирует системное воспаление [29]. Во множественной регрессионной модели независимым предиктором формирования при ХОБЛ анемии с нормальным / повышенным уровнем ЭПО являлась частота обострений (≥ 2 в год). Влияние

системного воспаления и обострений на развитие анемии при ХОБЛ неоднократно описано в литературе [8, 13]. В настоящем исследовании дополнительно выявлены ассоциации фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и определенными характеристиками анемии. Анемия с нормальным / повышенным уровнем ЭПО была ассоциирована с эозинофилией периферической крови или мокроты. Эозинофил – маркер Th2-ассоциированного воспаления. Экспрессия цитокинов Т-хелперов 2-го типа – IL-4 и -10 повышена при анемиях, патогенез

которых включает воспаление [29], следовательно, одним из возможных объяснений выявленной взаимосвязи может быть особенность цитокинового баланса при Th-2-ассоциированном воспалении, но эта гипотеза требует дальнейших исследований.

Вариант анемии со сниженным уровнем ЭПО отличается выраженным угнетением эритропоэза, значительным дефицитом цианкобаламина и фолата, умеренными изменениями обмена железа, ассоциирован с выраженным фиброзом легких, легочной гипертензией и одновременно – с редкими

обострениями, следовательно, может быть результатом дисрегуляции кроветворения как одного из проявлений нарушений репарации и дисбаланса ростовых факторов. Ассоциация данного фенотипа анемии с дыхательной недостаточностью дополнительно указывает на нарушение регуляции синтеза ЭПО, уровень которого в физиологических условиях в ответ на гипоксемию повышается [11]. Во множественной регрессионной модели независимыми предикторами развития при ХОБЛ анемии с низким уровнем ЭПО являлись легочный фиброз и ЛГ,

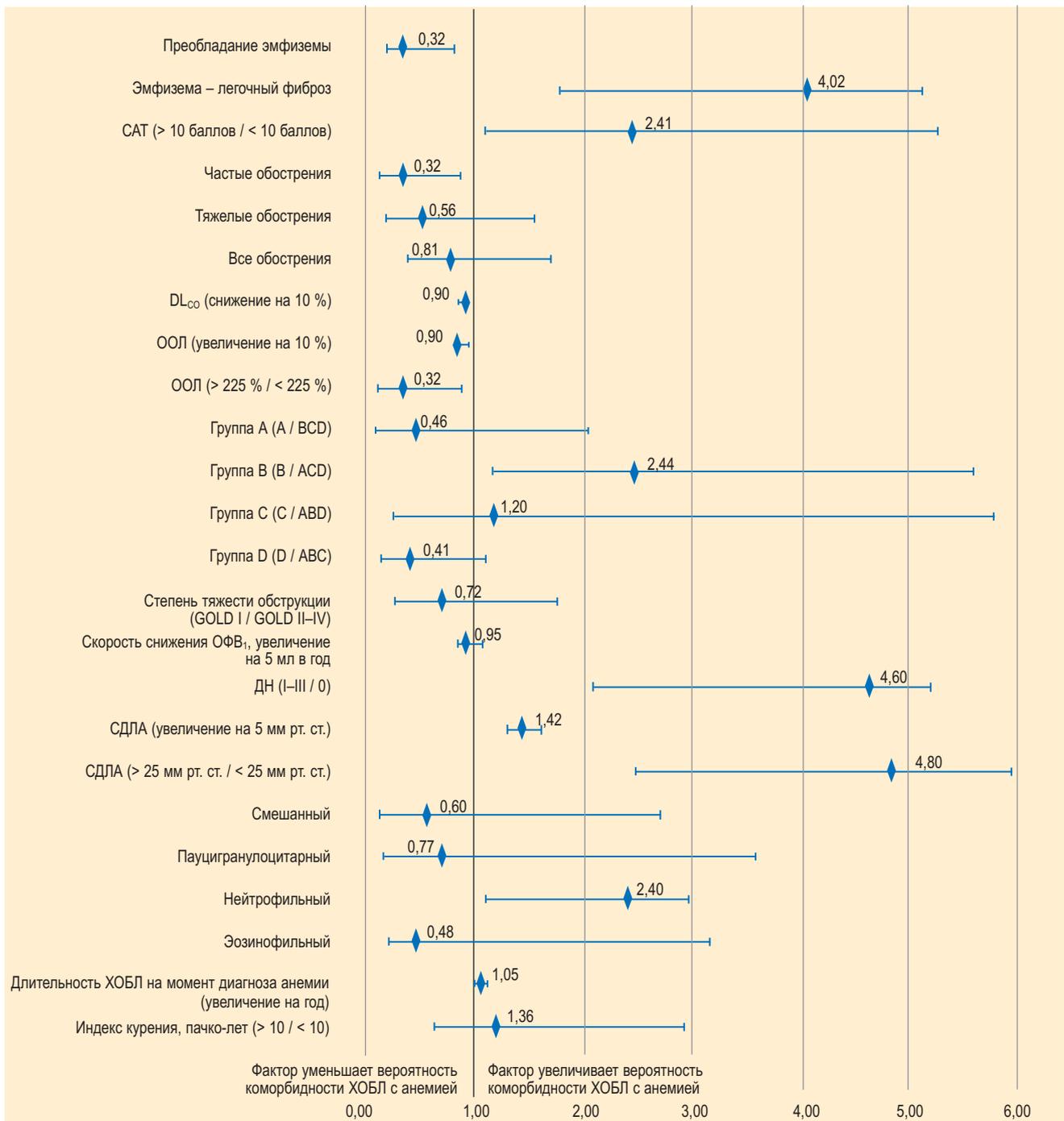


Рис. 3. Взаимосвязь фенотипа хронической обструктивной болезни легких и анемии со сниженным уровнем эритропоэтина
 Примечание. CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); DL_{CO} – диффузионная способность легких для монооксида углерода; ООЛ – остаточный объем легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДН – дыхательная недостаточность; СДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Figure 3. A relationship between the phenotype of COPD and anemia with low erythropoietin level

а также другие факторы — гипоксемия, снижение DL_{CO} , тяжелая одышка, возможно, взаимосвязанные с основными. Известно ингибирующее влияние на выработку ЭПО и эритропоэз ростовых факторов, участвующих в развитии ХОБЛ, пневмофиброза и легочной гипертензии, в частности белков семейства трансформирующего фактора роста- β_1 и GDF-11 [30]. Не исключено также истощение синтеза ЭПО после первоначальной стимуляции в условиях гипоксемии. Для определения точных биомеханизмов формирования основных фенотипов коморбидной формы патологии ХОБЛ + анемия необходимы дальнейшие исследования.

Выявленные в настоящем исследовании патогенетические варианты анемии хронического заболевания, в отличие от ЖДА и V_{12} -ФДА, были ассоциированы с большей продолжительностью ХОБЛ. При ретроспективном анализе историй болезни не выявлено анемий, характерных для групп с нормальным / повышенным и со сниженным уровнем ЭПО до диагноза ХОБЛ, при этом у пациентов группы повышенного ($n = 3$) и низкого ($n = 2$) уровня ЭПО до развития ХОБЛ отмечен классический вариант ЖДА. В группе типичных анемий длительность респираторных симптомов на момент выявления анемии составила < 5 лет. В группе типичных анемий случаи ЖДА ($n = 2$) и V_{12} -ФДА ($n = 1$) развились ранее клинико-функциональной манифестации бронхолегочного процесса. Не исключено, что анемия при ХОБЛ развивается и как системное проявление заболевания, и в результате патоморфоза известных патогенетических вариантов анемии. Взаимовлияние биомеханизмов ХОБЛ и анемии подтверждается также ассоциацией анемии, коморбидной ХОБЛ, с нормальным / повышенным уровнем ЭПО и эозинофильного типа воспаления дыхательных путей, анемии с низким уровнем ЭПО и нейтрофильного типа.

Заключение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- в условиях коморбидности с ХОБЛ анемический синдром характеризуется гетерогенностью и представлен ЭПО-резистентной и ЭПО-дефицитной анемией;
- ЭПО-резистентная анемия ассоциирована с частыми обострениями ХОБЛ и характеризуется нормальным или повышенным уровнем ЭПО в сыворотке крови, гипохромией, микроцитозом, норморегенерацией, снижением сывороточных концентраций железа, витамина V_{12} , фолиевой кислоты, ЖСС при повышенных концентрациях ферритина и гепсидина;
- ЭПО-дефицитная анемия ассоциирована с пневмофиброзом и легочной гипертензией и характеризуется нормохромией, нормоцитозом, гипорегенерацией, нормальными концентрациями железа и ферритина при низкой ЖСС, сниженном уровне гепсидина.

Конфликт интересов

Исследование выполнено в рамках НИР № 01201463369. Авторы не имеют конфликта интересов, связанного с рукописью. Спонсорская поддержка отсутствовала.

Conflict of interests

The study was conducted within the framework of the research No.01201463369. The authors declare no conflict of interest related to this publication. The study was conducted without sponsorship.

Литература

1. Chetty U., McLean G., Morrison D. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 2017; 67 (658): 321–328. DOI: 10.3399/bjgp17X690605.
2. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
3. GOLD 2018. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf/ [Accessed 23 March, 2018].
4. Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
5. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология.* 2007; (2): 104–117.
6. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
7. Suchdev P.S., Williams A.M., Mei Z. et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106 (Suppl. 6): 1626–1633. DOI: 10.3945/ajcn.117.155937.
8. Tandara L., Grubisic T.Z., Ivan G. et al. Systemic inflammation up-regulates serum hepcidin in exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Biochem.* 2015; 48 (18): 1252–1257. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.010.
9. Robalo Nunes A., Tátá M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. *Rev. Port. Pneumol.* 2017; 23 (3): 146–155. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.12.005.
10. Cluzeau T., McGraw K.L., Irvine B. et al. Pro-inflammatory proteins S100A9 and tumor necrosis factor- α suppress erythropoietin elaboration in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2017; 102 (12): 2015–2020. DOI: 10.3324/haematol.2016.158857.
11. Sharma R.K., Chakrabarti S. Anaemia secondary to erythropoietin resistance: important predictor of adverse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad. Med. J.* 2016; 1093 (92): 636–640. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133814.
12. Comeche Casanova L., Echave-Sustaeta J.M., García Luján R. et al. Prevalence of anaemia associated with chronic obstructive pulmonary disease. Study of associated variables. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (9): 383–387. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.04.007.
13. Markoulaki D., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in

- exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22 (1): 103–107. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.07.010.
14. Horadagoda C., Dinihan T., Roberts M. et al. Body composition and micronutrient deficiencies in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Med. J.* 2017; 47 (9): 1057–1063. DOI: 10.1111/imj.13453.
 15. Fimognari F.L., Loffredo L., Di Simone S. et al. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19 (9): 654–659. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.006.
 16. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H. et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
 17. Boutou A.K., Stanopoulos I., Pitsiou G.G. et al. Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study of cardiopulmonary exercise responses. *Respiration.* 2011; 82 (3): 237–245. DOI: 10.1159/000326899.
 18. Кузубова Н., Привалова Е., Титова О. и др. Симптоматический эритроцитоз и анемия при хронической обструктивной болезни легких. *Врач.* 2013; (2): 29–31.
 19. Gadre S.K., Jhand A.S., Abuqayyas S. et al. Effect of anemia on mortality in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Intensive Care Med.* 2017; 885066617739561. DOI: 10.1177/0885066617739561.
 20. Акрамова Э.Г., Стручков П.В. Влияние анемии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2012; (5): 28–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-28-32.
 21. Ferrari M., Manea L., Anton K. et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 58. DOI: 10.1186/s12890-015-0050-y.
 22. Будневский А.В., Провоторов В.М., Ульянова М.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и анемия: клинические проявления и тактика лечения. *Клиническая медицина.* 2016; 94 (9): 677–683. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/v/hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkih-i-anemiya-klinicheskie-proyavleniya-i-taktika-lecheniya/>
 23. Oh Y.M., Park J.H., Kim E.K. et al. Anemia as a clinical marker of stable chronic obstructive pulmonary disease in the Korean obstructive lung disease cohort. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (12): 5008–5016. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.140.
 24. Lau C.S., Siracuse B.L., Chamberlain R.S. Readmission after COPD exacerbation scale: determining 30-day readmission risk for COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1891–1902. DOI: 10.2147/COPD.S136768.
 25. Cazzola M., Calzetta L., Rogliani P. et al. The challenges of precision medicine in COPD. *Mol. Diagn. Ther.* 2017; 21 (4): 345–355. DOI: 10.1007/s40291-017-0266-z.
 26. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
 27. Olenski Gilli S.C., Pericole F.V., Benites B.D. et al. Cytokine polymorphisms in sickle cell disease and the relationship with cytokine expression. *Exp. Hematol.* 2016; 44 (7): 583–589. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.03.008.
 28. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
 29. Platzbecker U., Germing U., Götze K.S. et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicenter a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (10): 1338–1347. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30615-0.

Поступила 28.03.18

References

1. Chetty U., McLean G., Morrison D. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 2017; 67 (658): 321–328. DOI: 10.3399/bjgp17X690605.
2. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
3. GOLD 2018. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: http://gold-copd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf/ [Accessed 23 March, 2018].
4. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Algorithm for Making a Clinical Decision. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
5. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disorder. *Pul'monologiya.* 2007; (2): 104–117. (in Russian).
6. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
7. Suchdev P.S., Williams A.M., Mei Z. et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 106 (Suppl. 6): 1626–1633. DOI: 10.3945/ajcn.117.155937.
8. Tandara L., Grubisic T.Z., Ivan G. et al. Systemic inflammation up-regulates serum hepcidin in exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Biochem.* 2015; 48 (18): 1252–1257. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.07.010.
9. Robalo Nunes A., Tátá M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. *Rev. Port. Pneumol.* 2017; 23 (3): 146–155. DOI: 10.1016/j.rppnen.2016.12.005.
10. Cluzeau T., McGraw K.L., Irvine B. et al. Pro-inflammatory proteins S100A9 and tumor necrosis factor- α suppress erythropoietin elaboration in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2017; 102 (12): 2015–2020. DOI: 10.3324/haematol.2016.158857.
11. Sharma R.K., Chakrabarti S. Anaemia secondary to erythropoietin resistance: important predictor of adverse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad. Med. J.* 2016; 1093 (92): 636–640. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133814.

12. Comeche Casanova L., Echave-Sustaeta J.M., García Luján R. et al. Prevalence of anaemia associated with chronic obstructive pulmonary disease. Study of associated variables. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (9): 383–387. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.04.007.
13. Markoulaki D., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22 (1): 103–107. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.07.010.
14. Horadagoda C., Dinihan T., Roberts M. et al. Body composition and micronutrient deficiencies in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Med. J.* 2017; 47 (9): 1057–1063. DOI: 10.1111/imj.13453.
15. Fimognari F.L., Loffredo L., Di Simone S. et al. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19 (9): 654–659. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.006.
16. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H. et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
17. Boutou A.K., Stanopoulos I., Pitsiou G.G. et al. Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study of cardiopulmonary exercise responses. *Respiration.* 2011; 82 (3): 237–245. DOI: 10.1159/000326899.
18. Kuzubova N., Privalova E., Titova O. et al. Secondary erythrocytosis and anemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Vrach.* 2013; (2): 29–31 (in Russian).
19. Gadre S.K., Jhand A.S., Abuqayyas S. et al. Effect of anemia on mortality in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Intensive Care Med.* 2017; 885066617739561. DOI: 10.1177/0885066617739561.
20. Akramova E.G., Struchkov P.V. An impact of anemia on cardiovascular functional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2012; (5): 28–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-28-32 (in Russian).
21. Ferrari M., Manea L., Anton K. et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 58. DOI: 10.1186/s12890-015-0050-y.
22. Budnevskiy A.V., Provotorov V.M., Ul'yanova M.I. Chronic obstructive pulmonary disease and anemia: manifestations and therapeutic approach. *Klinicheskaya meditsina.* 2016; 94 (9): 677–683. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezn-legkih-i-anemiya-klinicheskie-proyavleniya-i-taktika-lecheniya/> (in Russian).
23. Oh Y.M., Park J.H., Kim E.K. et al. Anemia as a clinical marker of stable chronic obstructive pulmonary disease in the Korean obstructive lung disease cohort. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (12): 5008–5016. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.140.
24. Lau C.S., Siracuse B.L., Chamberlain R.S. Readmission after COPD exacerbation scale: determining 30-day readmission risk for COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1891–1902. DOI: 10.2147/COPD.S136768.
25. Cazzola M., Calzetta L., Rogliani P. et al. The challenges of precision medicine in COPD. *Mol. Diagn. Ther.* 2017; 21 (4): 345–355. DOI: 10.1007/s40291-017-0266-z.
26. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
27. Olenski Gilli S.C., Pericole F.V., Benites B.D. et al. Cytokine polymorphisms in sickle cell disease and the relationship with cytokine expression. *Exp. Hematol.* 2016; 44 (7): 583–589. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.03.008.
28. Agustí A., Edwards L.D., Rennard S.I. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
29. Platzbecker U., Germing U., Götze K.S. et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicenter a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (10): 1338–1347. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30615-0.

Received March 28, 2018

Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации Европейского респираторного общества

По материалам: Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., Aliberti S., Marshall S.E., Loebinger M.R., Murriss M., Cantón R., Torres A., Dimakou K., De Soyza A., Hill A.T., Haworth Ch.S., Vendrell M., Ringshausen F.C., Subotic D., Wilson R., Vilaró J., Stallberg B., Welte T., Rohde G., Blasi F., Elborn S., Almagro M., Timothy A., Ruddy T., Tonia T., Rigau D., Chalmers J.D. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700629.
DOI: 10.1183/13993003.00629-2017

Резюме

Бронхоэктазы (БЭ) у взрослых — это хроническое заболевание, связанное с низким качеством жизни (КЖ), а в большинстве случаев — с частыми обострениями. До настоящего времени международные клинические рекомендации по этой проблеме отсутствовали. В клинических рекомендациях Европейского респираторного общества по ведению взрослых пациентов с БЭ содержатся описания клинических исследований и терапевтического подхода, основанного на систематическом обзоре опубликованных данных. Экспертами многопрофильной группы, состоящей из пульмонологов, микробиологов, специалистов по лечебной физкультуре, торакальных хирургов, врачей первичного звена, методистов и пациентов, отобраны 9 наиболее важных (как для врачей, так и для пациентов) клинических проблем, относящихся к теме БЭ. По этим проблемам в литературе проведен поиск клинических и наблюдательных исследований, а также систематических обзоров, на основании которых выполнен систематический обзор. Для определения качества доказательств и уровня рекомендаций использовалась система GRADE. В данных клинических рекомендациях рассматриваются вопросы установления этиологии БЭ, терапии обострений, эрадикации возбудителей, длительной антибактериальной, противовоспалительной, мукоактивной и бронхолитической терапии, хирургического лечения и лечебной физкультуры. Данные рекомендации могут применяться для сравнительной оценки КЖ лиц с БЭ в странах Европы и улучшения исходов указанного заболевания.

Ключевые слова: бронхоэктазы, взрослые, антибактериальная терапия, обострения, эрадикация возбудителя, хирургическое лечение, лечебная физкультура.

Для цитирования: Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации Европейского респираторного общества. *Пульмонология.* 2018; 28 (2): 147–168. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168

Adult patients with bronchiectasis: clinical guideline of European Respiratory Society

Adopted from: Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J., Aliberti S., Marshall S.E., Loebinger M.R., Murriss M., Cantón R., Torres A., Dimakou K., De Soyza A., Hill A.T., Haworth Ch.S., Vendrell M., Ringshausen F.C., Subotic D., Wilson R., Vilaró J., Stallberg B., Welte T., Rohde G., Blasi F., Elborn S., Almagro M., Timothy A., Ruddy T., Tonia T., Rigau D., Chalmers J.D. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700629.
DOI: 10.1183/13993003.00629-2017

Abstract

Adult patients with bronchiectasis typically have poor quality of life and mostly frequent exacerbations. This is the first international guideline on this topic. This guideline is based on systematic search of published literature including clinical trials, systematic reviews, and observational studies. A multidisciplinary group of specialists including respiratory physicians, microbiologists, physiotherapists, thoracic surgeons, primary care physicians, methodologists and patients developed the guidelines on nine most important clinical questions relevant to bronchiectasis. The GRADE system was used to define the quality of the evidence and the level of recommendations. The guideline covers causes of bronchiectasis, management of exacerbations, pathogen eradication, long term antibiotic treatment, anti-inflammatory treatment, mucoactive drugs, bronchodilators, surgical treatment and physiotherapy.

Key words: bronchiectasis, adults, antibacterial treatment, exacerbation, pathogen eradication, surgical treatment, physiotherapy.

For citation: Adult patients with bronchiectasis: clinical guideline of European Respiratory Society. *Russian Pulmonology.* 2018; 28 (2): 147–168 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-147-168

Цель

В данных клинических рекомендациях, построенных на принципах доказательной медицины, рассматривается ведение взрослых лиц с бронхоэктазами (БЭ). Они применимы только к больным с клинически значимыми БЭ, что определяется как

наличие перманентной дилатации бронхов при проведении компьютерной томографии (КТ) легких и клинического синдрома (кашель, продукция мокроты и / или рецидивирующие респираторные инфекции). Рентгенологические признаки БЭ могут

выявляться у здоровых лиц при отсутствии респираторных симптомов, особенно в пожилом возрасте [1]; при интерстициальных заболеваниях легких могут развиваться тракционные БЭ. Такие варианты рентгенологических БЭ без клинической симптоматики, а также БЭ при муковисцидозе, которые являются отдельным патофизиологическим состоянием, БЭ у детей, БЭ при первичных иммунодефицитах и нетуберкулезном микобактериозе (НТМ), требующие специального подхода к лечению, не являются темой данных рекомендаций. Для большинства этих заболеваний разработаны специальные клинические рекомендации.

В данных клинических рекомендациях не обсуждаются вопросы клинической и рентгенологической диагностики БЭ; основное внимание сконцентрировано на ключевых проблемах ведения таких случаев. Также в этом документе не рассматриваются отказ от курения, нутритивная поддержка, противогриппозная и противопневмококковая вакцинация. По этим вопросам можно обратиться к соответствующим клиническим рекомендациям и национальным документам. В одном документе невозможно охватить все аспекты такого сложного заболевания, как БЭ, потому любые клинические рекомендации должны интерпретироваться с учетом клинических обстоятельств и индивидуальных особенностей конкретного пациента.

В табл. 1 представлены основные критерии, помогающие интерпретировать данные рекомендации [2, 3].

Данные клинические рекомендации предназначены для всех специалистов, участвующих в ведении пациентов с БЭ: пульмонологов, инфекционистов, клинических микробиологов, врачей общей практики, торакальных хирургов, врачей первичного звена, фармакологов, врачей лечебной физкультуры, медицинских сестер, организаторов здравоохранения и сотрудников фармацевтических компаний. Эти рекомендации могут использоваться и самими пациентами для облегчения их общения с врачами и получения адекватной медицинской помощи.

Введение

БЭ — это хроническое бронхолегочное заболевание, которое характеризуется клиническим синдромом, включающим кашель, продукцию мокроты и бронхиальную инфекцию, а также рентгенологические признаки патологической и перманентной дилатации бронхов. Целью ведения лиц с БЭ является предотвращение обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение качества жизни (КЖ) и замедление прогрессирования заболевания. Наиболее распространенными симптомами БЭ являются кашель, продукция мокроты и одышка, однако нередко встречаются риносинусит, слабость, кровохарканье и боли в грудной клетке [4]. КЖ при БЭ, оцененное по шкале респираторного вопросника Клиники Святого Георга для больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (*The Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ*), эквивалентно такому при тяжелой ХОБЛ, идиопатическом легочном фиброзе и других инвалидизирующих легочных заболеваниях [5, 6].

Основной целью терапии БЭ является борьба с обострениями, поскольку это наиболее затратная статья бюджета здравоохранения. Обострения усиливают воспаление в дыхательных путях (ДП) и системное воспаление [7] и ускоряют прогрессирующее повреждение легких [8, 9]. Помимо этого, тяжелые и частые обострения связаны с более низким КЖ, выраженными повседневными симптомами [10], снижением легочной функции [11] и летальностью [9]. Следовательно, большинство методов терапии БЭ направлены именно на борьбу с обострениями. Несмотря на существующие сегодня подходы к лечению, по данным Европейского регистра показано, что примерно в 50 % случаев БЭ в европейских странах отмечаются ≥ 2 обострений в год, а $\frac{1}{3}$ больных хотя бы 1 раз в год нуждаются в госпитализации [12].

Современное понимание патогенеза симптомов и обострений основано на концепции «порочного круга», основными компонентами которой

Таблица 1
Интерпретация рекомендаций данного документа
Table 1
Understanding the recommendations made in this document

Целевая группа	Сильная рекомендация*	Условная (слабая) рекомендация
Пациенты	Большинство информированных больных согласны с рекомендациями за или против вмешательства	Большинство информированных пациентов согласны с предлагаемыми мероприятиями, но многие не согласны
Клиницисты	Большинство пациентов должны лечиться согласно рекомендованному плану	Разные больные могут сделать разный выбор. Врачи и организаторы здравоохранения должны индивидуально подходить к выбору плана ведения пациента, благодаря чему они будут уверены, что выбранное лечение соответствует их индивидуальным особенностям
Организаторы здравоохранения	Эти рекомендации можно адаптировать к большинству ситуаций в качестве общего направления	Организаторам здравоохранения потребуется активное обсуждение с участием с участием всех заинтересованных сторон

Примечание: * – сильная рекомендация основана на доказательствах высокого качества и применима в большинстве случаев из тех, для которых эта рекомендация разрабатывалась. Однако такая рекомендация не может быть применима ко всем пациентам во всех ситуациях; ни одна рекомендация не может учесть всех индивидуальных особенностей в каждом случае и клинической ситуации.

Note: *, strong recommendations based on high quality evidence will apply to most patients for whom these recommendations are made, but they may not apply to all patients in all conditions; no recommendation can take into account all of the unique features of individual patients and clinical circumstances.

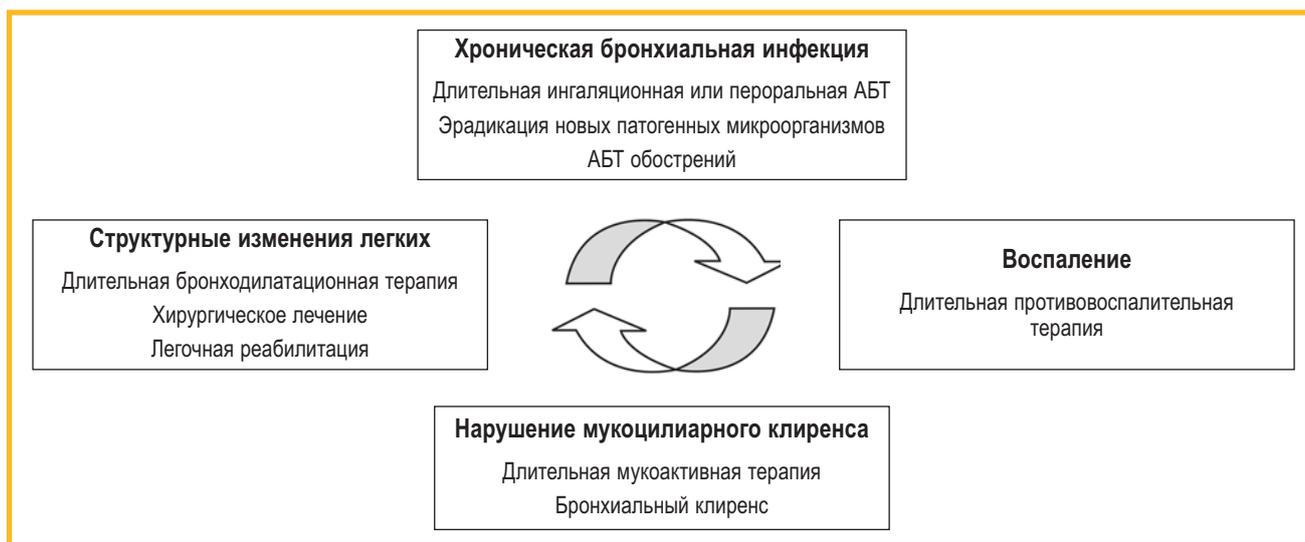


Рис. 1. Лечение бронхоэктазов, описанное в данных рекомендациях в соответствии с концепцией «порочного круга»
Примечание: АБТ – антибактериальная терапия.

Figure 1. Treatments for bronchiectasis considered in this guideline according to the vicious cycle concept of bronchiectasis

являются хроническая бронхиальная инфекция, воспаление, нарушение мукоцилиарного клиренса и структурные повреждения легких. Лечение преимущественно направлено на предотвращение или подавление острой и хронической бронхиальной инфекции, улучшение мукоцилиарного клиренса и уменьшение структурных повреждений легких (рис. 1).

Хроническая инфекция ДП, чаще *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*; реже – *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* и *Enterobacteriaceae*, вызывает и поддерживает воспалительные процессы в бронхах. Постоянное присутствие этих возбудителей в мокроте или бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) сопровождается учащением обострений, снижением КЖ и повышением летальности [13, 14]. Это особенно актуально для *P. aeruginosa*. В систематическом обзоре наблюдательных исследований выявлено, что инфекция *P. aeruginosa* связана с трехкратным повышением риска летального исхода, почти семикратным повышением риска госпитализации и примерно с 1 дополнительным обострением в год на 1 пациента [15].

Воспаление при БЭ носит преимущественно нейтрофильный характер и тесно связано с персистирующей бактериальной инфекцией. Избыточное нейтрофильное воспаление связано с повышением частоты обострений и быстрым снижением легочной функции за счет дегградации эластина в стенке бронхов, а также других механизмов [16–19]. Опубликованные данные подтверждают роль клеточного иммунитета, особенно Т-клеток, в патофизиологии БЭ, но роль других воспалительных клеток менее очевидна [17].

Мукоцилиарный клиренс ухудшается за счет структурных изменений БЭ, дегидратации ДП, гиперсекреции и повышенной вязкости мокроты. У > 70 % больных БЭ ежедневно откашливается мокрота, объем которой может быть весьма разным. Лечение направлено на борьбу с застоем бронхиаль-

ного секрета и образованием слизистых пробок, бронхиальной обструкцией и прогрессирующим поражением легких [20].

Структурные изменения в респираторной системе, связанные с БЭ, включают дилатацию бронхов, утолщение бронхиальной стенки и образование слизистых пробок, а также поражение мелких ДП и эмфизему. У > 50 % пациентов отмечается бронхиальная обструкция, но возможны также рестриктивные и смешанные нарушения легочной вентиляции, а также отсутствие вентиляционных нарушений. Одышка при БЭ обусловлена бронхиальной обструкцией, нарушением легочной диффузии газов, физической детренированностью и сопутствующими заболеваниями [21–24]. Одышка является одним из наиболее сильных факторов прогноза летальности [9, 14]. Лечение может быть направлено на уменьшение бронхиальной обструкции (например, бронходилататоры), улучшение переносимости физической нагрузки (ФН) (легочная реабилитация) или на удаление плохо функционирующей легочной ткани (хирургическое лечение).

Долгое время БЭ как заболеванию не уделялось достаточного внимания. Распространенность БЭ составляет 53–566 случаев на 100 тыс. населения. Распространенность выше среди женщин и повышается с возрастом [25–29].

По сообщению *J.K. Quint et al.* [28] показано, что скорректированная по возрасту летальность при БЭ составляет 1 437,7 случаев на 100 000. В нескольких продольных исследованиях летальность достигала 30 % в течение 1 года после перенесенного обострения [30, 31], особенно в случае ХОБЛ [32].

Экономическое бремя этого заболевания аналогично таковому для ХОБЛ и увеличивается по мере утяжеления течения болезни, учащения госпитализаций, увеличения потребности в интенсивной терапии и ингаляционных антибактериальных препаратах (АБП) [25, 26, 30, 33, 34]. В настоящее время в Европе и США специфическая терапия при БЭ

отсутствует. Лечение проводится по аналогии с муковисцидозом, но рандомизированные контролируемые исследования и клинический опыт показывают, что эффективность лечения при этих заболеваниях различна и при этом необходимы отдельные рекомендации по ведению больных немукковисцидозными БЭ [35, 36].

В некоторых странах Европы разработаны национальные рекомендации: в Испании (SEPAR) клинические рекомендации по ведению пациентов с БЭ опубликованы в 2008 г. [37]; Британского торакального общества – в 2010 г. [38]. Ведение обострений при БЭ описано в клинических рекомендациях Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней по инфекциям нижних ДП (2011) [39]. Однако сегодня международные клинические рекомендации по ведению взрослых лиц с БЭ отсутствуют, в последние 5 лет не публиковались также национальные рекомендации и в Европе.

Методы

Данные клинические рекомендации разработаны Рабочей группой ERS под руководством *E. Polverino* (Испания) и *J.D. Chalmers* (Великобритания). В Рабочую группу вошли специалисты по респираторной медицине с опытом лечения легочных инфекций, а также микробиолог, иммунолог, специалист по лечебной физкультуре, врач общей практики, торакальный хирург, трое представителей пациентов из Европейского многоцентрового аудита бронхоэктазов и сотрудничества в исследованиях (*European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration – EMBARC*) / Европейского легочного фонда (*European Lung Foundation – ELF*) и 2 методиста ERS.

Начиная с января 2015 г., проведено 2 совещания, на которых обсуждались наиболее важные (как для врачей, так и для пациентов) клинические проблемы ведения взрослых больных БЭ, в рамках которых сформулировано 9 клинических проблем с использованием формата PICO. По каждой проблеме выполнен систематический обзор данных, опубликованных до сентября 2016 г., когда был принят окончательный вариант рекомендаций. По каждой проблеме проводились регулярные телеконференции и дискуссии с использованием интернет-ресурсов. Во все обсуждения и принятие окончательной версии рекомендаций активно вовлекались представители пациентов как полноправные участники Рабочей группы.

Раскрытие конфликта интересов

В соответствии с политикой ERS члены Комитета раскрыли потенциальные конфликты интересов. Членов Комитета, имеющих конфликт интересов, попросили воздержаться от участия в обсуждениях и голосовании по тем рекомендациям, к которым относились их интересы. Соблюдение политики

конфликта интересов контролировалось председателями Комитета. Методисты не участвовали в голосовании.

Систематический обзор

Стратегия поиска литературы была разработана и возглавлялась опытным библиотекарем. Для каждой клинической проблемы использовались термины MeSH и ключевые слова. При поиске обнаружено 3 038 публикаций; после исключения дубликатов и цитат, не соответствующих критериям включения, в резюме доказательств были включены всего 48 публикаций (рис. 2 дополнительных материалов).

Оценка уровня доказательств и степени рекомендаций

По каждой клинической проблеме Рабочей группой определены интересующие конечные показатели на основании их относительной значимости для взрослых больных БЭ для принятия клинического решения (дополнительные материалы).

Для оценки надежности (качества) и степени рекомендаций авторы придерживались системы GRADE [2]. Рекомендации подразделялись на сильные и условные в зависимости от качества доказательств, баланса желательных и нежелательных последствий при различных вариантах ведения пациентов, оценки относительной важности результатов, потребления ресурсов здравоохранения, простоты и доступности в использовании [40].

Для каждой клинической проблемы создавались резюме доказательств (дополнительные материалы) [41]. На их основании экспертами формулировались клинические рекомендации и определялась их сила – по соглашению экспертов либо (при необходимости) – путем голосования. Согласно системе GRADE, сильные рекомендации начинаются со слов «Эксперты рекомендуют...», а условные – «Эксперты полагают...».

Клиническая проблема 1. Имеет ли стандартизованное обследование больного для установления причины бронхоэктазов преимущества перед нестандартизованным?

Рекомендации

Эксперты полагают, что у взрослых лиц со впервые выявленными БЭ необходимым минимальным набором исследований для установления этиологии заболевания являются (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*):

- клинический анализ крови;
- уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) (общие – G, A, M);
- диагностика аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА).

Предполагается, что для мониторингования бактериальной инфекции нужен посев мокроты. Посев мокроты на микобактерии целесообразен в отдельных случаях при подозрении на НТМ как этиоло-

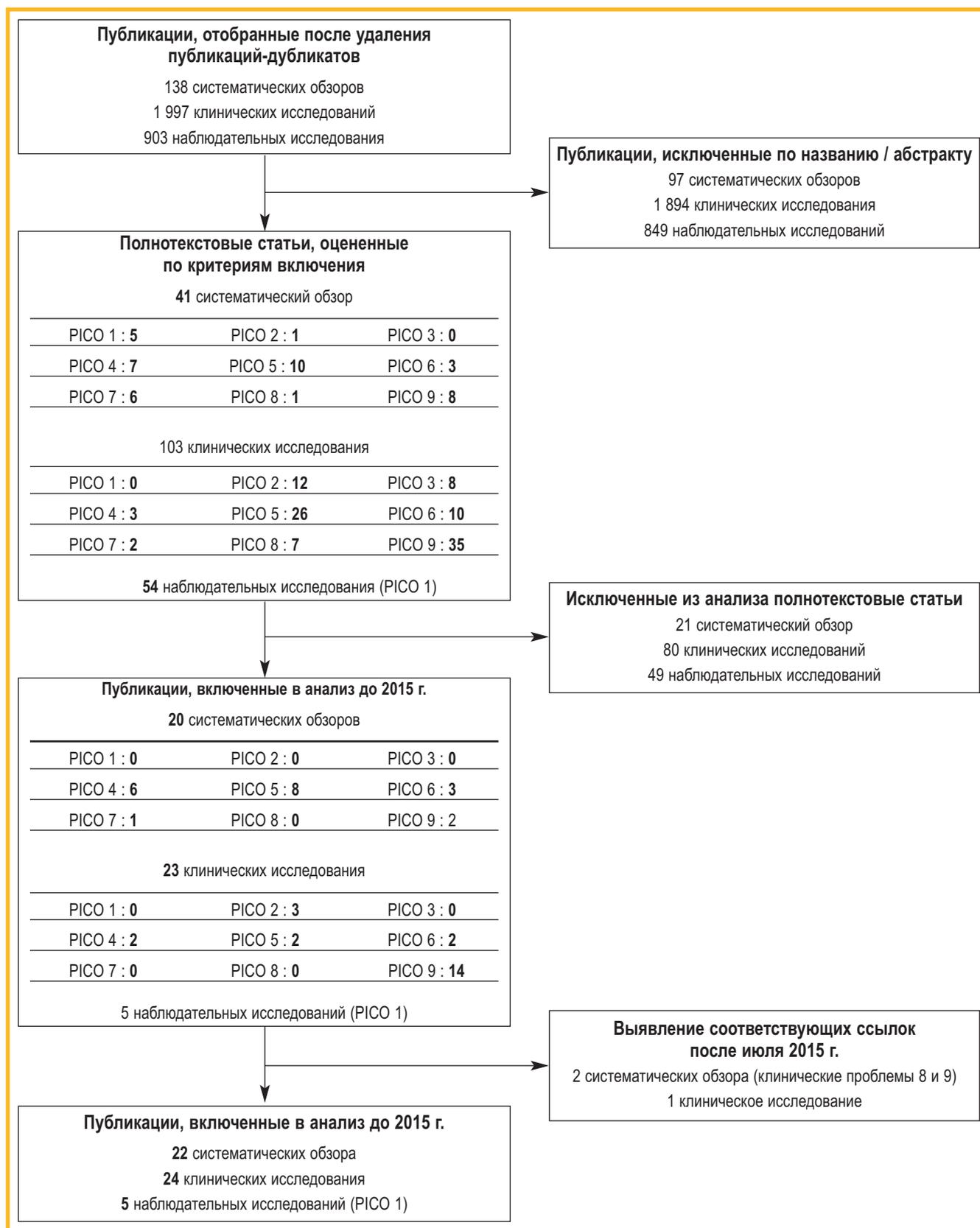


Рис. 2. Диаграмма PRISMA

Примечание: PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) – минимальный набор элементов, основанный на фактических данных, призванный помочь авторам сообщать о широком спектре систематических обзоров и метаанализов, в которых оцениваются преимущества и вред вмешательства в области здравоохранения; PICO (*Patient* – пациент или популяция; *Intervention* – вмешательство, воздействие; *Comparison* – сравнение (контроль); *Outcome* – исход (результат)) – поиск по терминам, определенным на основании корректно сформулированных клинических вопросов.

Figure 2. PRISMA flow diagram

гию БЭ. При специфических клинических проявлениях или в случае тяжелого или быстро прогрессирующего заболевания могут потребоваться дополнительные исследования.

Резюме доказательств

В клинических рекомендациях SEPAR и Британского торакального общества ранее советовалось использовать для выявления возможных причин БЭ рутинный набор исследований [37, 38]. В настоящем систематическом обзоре публикаций, посвященных непосредственно преимуществам рутинного этиологического обследования по сравнению с набором исследований, зависящим от клинической картины, или с полным отсутствием этиологического обследования, не выявлено. В наблюдательных исследованиях [42–45] подсчитана доля взрослых (7–37 %), ведение которых изменилось после получения результатов этиологического обследования, хотя другие исходы такой стратегии не описаны.

Обоснование рекомендаций

Всем больным желательно выполнять клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы. Лимфо- или нейтропения позволяют заподозрить первичный или вторичный иммунодефицит, а лимфоцитоз – вторичный иммунодефицит, обусловленный злокачественным гематологическим заболеванием.

IgA, -G, -M обычно исследуются и оцениваются вместе. Низкий уровень IgG при низком или нормальном уровне IgM и низком IgA может означать дефект синтеза антител, что является важной и устранимой причиной БЭ; у 2–8 % пациентов с БЭ отмечается общий переменный иммунодефицит [42–44]. Важно, что в этих случаях заместительная терапия Ig может значительно улучшить как краткосрочные, так и отдаленные исходы. Стоимость исследования сывороточных Ig невысока, исследование доступно повсеместно.

Географическое распространение АБЛА неоднородное, но подтверждение этого диагноза существенно влияет на лечение [45]. В связи с этим эксперты советуют проводить скрининг на АБЛА у всех больных при 1-м выявлении БЭ. Такое скрининговое исследование обычно включает измерение общего IgE, специфических IgG и -E к *Aspergillus* в сыворотке крови. Альтернативой может быть уколочный тест (*prick-test*) к *Aspergillus* [46, 47].

В отдельных ситуациях могут потребоваться другие исследования. При рентгенологических признаках НТМ или таких клинических проявлениях, как снижение массы тела, кровохарканье, быстрое ухудшение или неэффективность стандартной терапии, рекомендуется 3-кратный (в течение 3 дней подряд) посев мокроты или однократный посев бронхоальвеолярного смыва на микробактерии [48]. Некоторыми исследователями рекомендуется оценивать иммунный ответ (антитела к *S. pneumoniae*) на 23-валентную полисахаридную противопневмококковую вакцину (ППВ-23) для выявления лиц со специ-

ческим дефицитом полисахаридных антител [37, 38]. Отсутствие адекватного иммунного ответа на ППВ-23 (4-кратное повышение титра антител через 4–6 нед.) может свидетельствовать о дефекте иммунной реакции на углеводные антигены. Однако в связи с высокой вариабельностью в индивидуальном ответе антител на ППВ-23 и в исследовательских протоколах такая оценка не должна выполняться без участия специалиста.

Исследование на муковисцидоз с измерением хлоридов потовой жидкости и других биомаркеров транспорта ионов хлора с участием регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) и анализ мутаций гена CFTR должны рассматриваться у молодых лиц или при наличии специфических клинических симптомов муковисцидоза, таких как преобладание БЭ в верхних долях по данным КТ легких, наличие назальных полипов и / или хронического риносинусита; рецидивирующего панкреатита, первичного мужского бесплодия и / или мальабсорбции. Исследование на первичную цилиарную дискинезию с измерением назального оксида азота, использованием высокоскоростного видеонализа, трансмиссионной электронной микроскопии, иммунофлюоресценции и / или генетического тестирования должно обсуждаться при наличии следующих признаков: постоянный кашель с мокротой с детского возраста, аномалии расположения внутренних органов, врожденные пороки сердца, назальные полипы и / или хронический риносинусит, хронические заболевания среднего уха с потерей слуха или без таковой, анамнестические данные о неонатальном респираторном дистресс-синдроме или госпитализации в неонатальное отделение интенсивной терапии. Более подробно диагностика первичной цилиарной дискинезии изложена в клинических рекомендациях ERS [49]. При наличии эмфиземы в базальных отделах легких или бронхиальной обструкции с ранним началом требуется исключение дефицита α_1 -антитрипсина. Существует и множество других причин БЭ, многие из которых можно установить по данным анамнеза, врачебного осмотра и КТ легких. Экспертами не рекомендуется исследовать в рутинной клинической практике аутоантитела для скрининга заболеваний соединительной ткани, но при сборе анамнеза и осмотре больного следует активно искать симптомы этих заболеваний.

Необходимость исключать перечисленные заболевания подтверждается и тем, что, несмотря на отсутствие надежных доказательств, некоторые методы обследования могут существенно повлиять на клиническое ведение больного с БЭ, поскольку выявляются показания к специфическим методам терапии, например, к заместительной терапии Ig, назначению глюкокортикостероидов (ГКС) или противогрибковых препаратов. Такие варианты лечения могут значительно улучшить состояние больного, тогда как нежелательные эффекты данных методов обследования минимальны. По сообщению представителей пациентов, участвовавших в разработке дан-

ных рекомендаций, больные придают большое значение выявлению причины БЭ.

Проблемы внедрения

Стандартные методы исследования, рекомендуемые для выявления возможной причины БЭ, доступны во многих учреждениях здравоохранения и не должны представлять серьезные проблемы.

Клиническая проблема 2. Имеются ли преимущества 14–21-дневных курсов системных антибактериальных препаратов перед более короткими (< 14 дней) курсами при лечении обострения бронхоэктазов у взрослых больных?

Рекомендации

Эксперты полагают, что при обострении БЭ АБП должны назначаться на 14 дней (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Резюме доказательств

При инфекционном обострении БЭ больные, как правило, получают пролонгированные курсы АБП в течение 14 дней. Такие советы были опубликованы в предыдущей версии клинических рекомендаций по ведению БЭ [37, 38] и основывались на мнении экспертов и результатах исследований, в которых показан хороший клинический эффект этого режима терапии. Однако доказательная база для такой длительности антибактериальной терапии (АБТ) слабая.

В опубликованной литературе сравнивали клиническую эффективность и неблагоприятные последствия коротких (< 14 дней) курсов АБП vs 14–21-дневных курсов. Не получено прямых доказательств преимуществ той или другой продолжительности АБТ. В единственном случае получены данные при непрямом сравнении 7- и 14-дневных курсов АБП ($n = 53$) при терапии ципрофлоксацином (с ингаляционным тобрамицином или без такового) в течение 14 дней. В результате бактериальная нагрузка (средняя разница между группами составила $+0,23$ КОЕ / мл; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) – от $-1,55$ до $2,01$); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (средняя разница между группами через 14 дней $+0,01$ л; 95 %-ный ДИ – от $-0,51$ до $0,53$) были сходными через 7 и 14 дней при широком ДИ, включавшем как преимущества, так и нежелательные эффекты. Данные о клинических исходах такого лечения, например, изменении КЖ и частоте последующих обострений, отсутствуют (см. дополнительные материалы) [50].

Данные из других исследований

В некоторых исследованиях получен положительный результат 14-дневных курсов АБП при лечении обострения БЭ. В исследовании [51] при лечении 32 эпизодов обострений внутривенными АБП в течение 14 дней получено значительное улучшение относительно 24-часового объема мокроты, клиренса бактерий, С-реактивного белка, шагового теста

с возрастающей ФН и КЖ по SGRQ при отсутствии улучшения показателей спирометрии. В более позднем исследовании [7] ($n = 34$) при терапии внутривенными АБП в течение 14 дней продемонстрировано снижение бактериальной нагрузки в мокроте и маркеров воспаления в бронхиальном дереве после АБТ.

Обоснование рекомендаций

При отсутствии каких бы то ни было прямых результатов сравнения коротких и длительных курсов АБП эксперты полагают, что в обычной клинической практике следует продолжить использовать 14-дневные курсы АБП согласно результатам предшествующих микробиологических исследований у данного больного и тяжести обострения. Мнения пациентов о продолжительности АБТ при обострении БЭ весьма различны: некоторые предпочитают более продолжительные курсы, а другие хотя бы по возможности сократить длительность приема АБП.

Проблемы внедрения

В некоторых ситуациях возможно использовать более короткие курсы АБТ. Эксперты Рабочей группы полагают, что при легких обострениях, обострениях на фоне легкого течения заболевания, обострениях, вызванных микроорганизмами, более чувствительными к АБП (*Streptococcus pneumoniae*) или при быстрой нормализации состояния на фоне лечения возможно использование более коротких курсов АБП, хотя доказательства в поддержку коротких курсов отсутствуют. Напротив, при недостаточном улучшении к 14-му дню АБТ экспертами рекомендуется повторная оценка состояния пациента и новые микробиологические исследования. Микробиологический анализ мокроты в начале обострения позволяет грамотно поменять АБП при неэффективности начальной терапии. В связи с различиями в применяемых АБП и практике здравоохранения в разных странах Европы в данных рекомендациях выбор конкретного препарата экспертами не обсуждается, а комбинированная АБТ с монотерапией не сравнивается.

Необходимы новые клинические исследования по оптимальной длительности АБТ.

Клиническая проблема 3. Имеет ли эрадикационная терапия преимущества при лечении больного с бронхоэктазами и новыми изолятами патогенных микроорганизмов по сравнению с другими вариантами лечения?

Рекомендации

Эксперты полагают, что взрослым больным БЭ при появлении инфекции *P. aeruginosa* следует проводить эрадикационную АБТ (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что эрадикационная АБТ при появлении несинежной инфекции у взрослых лиц с БЭ не требуется (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Резюме доказательств

Эрадикационным лечением называется любая АБТ, направленная на быстрое и полное удаление возбудителя из бронхиального дерева. При БЭ режимы эрадикационной терапии могут быть различными, но существуют некоторые доказательства того, что режим с использованием небулизированных АБП быстрее, чем использование только внутривенных АБП, приводит к эрадикации *P. aeruginosa* и имеет клинические преимущества [52].

У взрослых пациентов с БЭ хроническая инфекция ДП встречается часто и, как правило, связана с неблагоприятными исходами, такими как учащение обострений и снижение КЖ [15, 53]. Определение хронической инфекции ДП при БЭ окончательно не сформулировано, но в систематическом обзоре указано, что наиболее часто в клинических исследованиях по БЭ хроническая инфекция ДП определяется как ≥ 2 -кратное выделение одного и того же микроорганизма в течение ≥ 3 мес. суммарно за 1 год [15]. К сожалению, у лиц с персистирующей несинежной инфекцией доказательства преимуществ эрадикации микроорганизма весьма слабые.

Эксперты не смогли найти ни одного рандомизированного контролируемого исследования, посвященного непосредственно этому вопросу. В связи с этим в анализ включены 2 исследования, в которых оценивался клинический эффект эрадикационной терапии у взрослых больных БЭ при сравнении с исходным состоянием пациента [54, 55]. При суммарном анализе доказаны некоторые преимущества эрадикации *P. aeruginosa* в отношении отрицательных посевов мокроты, частоты последующих обострений и КЖ, но эти доказательства были косвенными и имели низкое качество.

L. White et al. в ретроспективном наблюдательном исследовании [55] проанализированы различные режимы эрадикации: внутривенная АБТ ($n = 12$), внутривенная АБТ с последующей ингаляционной АБТ ($n = 13$) и монотерапия пероральным ципрофлоксацином. Суммарно пациенты разных групп ($n = 25$) в течение 3 мес. получали ингаляционный коллистин. Первоначальная частота эрадикации микроорганизмов из мокроты составила 80 %, но после эрадикационной терапии *P. aeruginosa* отсутствовала в течение всего периода наблюдения у 54 % всех больных, а частота обострений снизилась с 3,93 до 2,09 эпизодов в год. В $\frac{2}{3}$ случаев наступило клиническое улучшение, хотя легочная функция не изменилась.

R. Orriols et al. [54] в течение 15 мес. проведено слепое рандомизированное контролируемое исследование ($n = 35$) случаев раннего инфицирования *P. aeruginosa*. Пациенты получали начальную терапию внутривенным цефтазидимом или тобрамицином и затем небулизированным тобрамицином 300 мг 2 раза в день в течение 3 мес. по сравнению с плацебо. К концу наблюдения (12 мес.) у 54 % пациентов в группе тобрамицина инфекция *P. aeruginosa* не отмечено по сравнению с 29 % в группе плацебо. Несмотря на некоторые методологические

недостатки, продемонстрированы более протяженный средний период до рецидива инфекции *P. aeruginosa* в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо и снижение числа обострений и госпитализаций. Влияние эрадикационной терапии на развитие резистентности к АБП изучено недостаточно. В этом исследовании отсутствовала контрольная группа, поэтому судить о клинической эффективности эрадикации нельзя.

Отсутствуют четкие доказательства в пользу какого-либо режима эрадикации по сравнению с другими, поэтому на рис. 3 показаны наиболее распространенные режимы.

Обоснование рекомендаций

Неблагоприятные клинические последствия, связанные с хронической инфекцией *P. aeruginosa* по данным одного наблюдательного исследования, и клинический опыт ведения больных муковисцидозом показывают, что эрадикация *P. aeruginosa* может оказать позитивное влияние на важные клинические последствия, в т. ч. частоту последующих обострений.

В отношении других микроорганизмов доказательства эффективности эрадикации отсутствуют. Для микроорганизмов, не оказывающих негативно-го влияния на течение заболевания, польза от эрадикационной терапии также превышает риск, но в меньшей степени.

Проблемы внедрения

При выявлении инфекции *P. aeruginosa* требуется регулярное мониторирование посевов мокроты, что повышает потребление ресурсов здравоохранения. Эксперты полагают, что в таких случаях даже при клинически стабильном состоянии посева мокроты должны выполняться не реже 1 раза в год. Если время появления инфекции *P. aeruginosa* неизвестно, то решение принимается по вероятной эффективности или неэффективности попытки эрадикации. В данных клинических рекомендациях не рассматривается эрадикация *P. aeruginosa* при хронической инфекции, присутствующей в течение многих лет, т. к. в такой ситуации маловероятно, что эрадикация будет успешной. Качество доказательств низкое, поэтому для установления потенциальных побочных эффектов разных режимов эрадикационной терапии, в частности развития резистентности или присоединения новой инфекции, необходимы дальнейшие исследования.

Клиническая проблема 4.

Имеет ли преимущества длительная (≥ 3 мес.) противовоспалительная терапия по сравнению с ее отсутствием у взрослых пациентов с бронхоэктазами?

Рекомендации

Эксперты полагают, что взрослые больные с БЭ не нуждаются в лечении ингаляционными ГКС (иГКС) (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

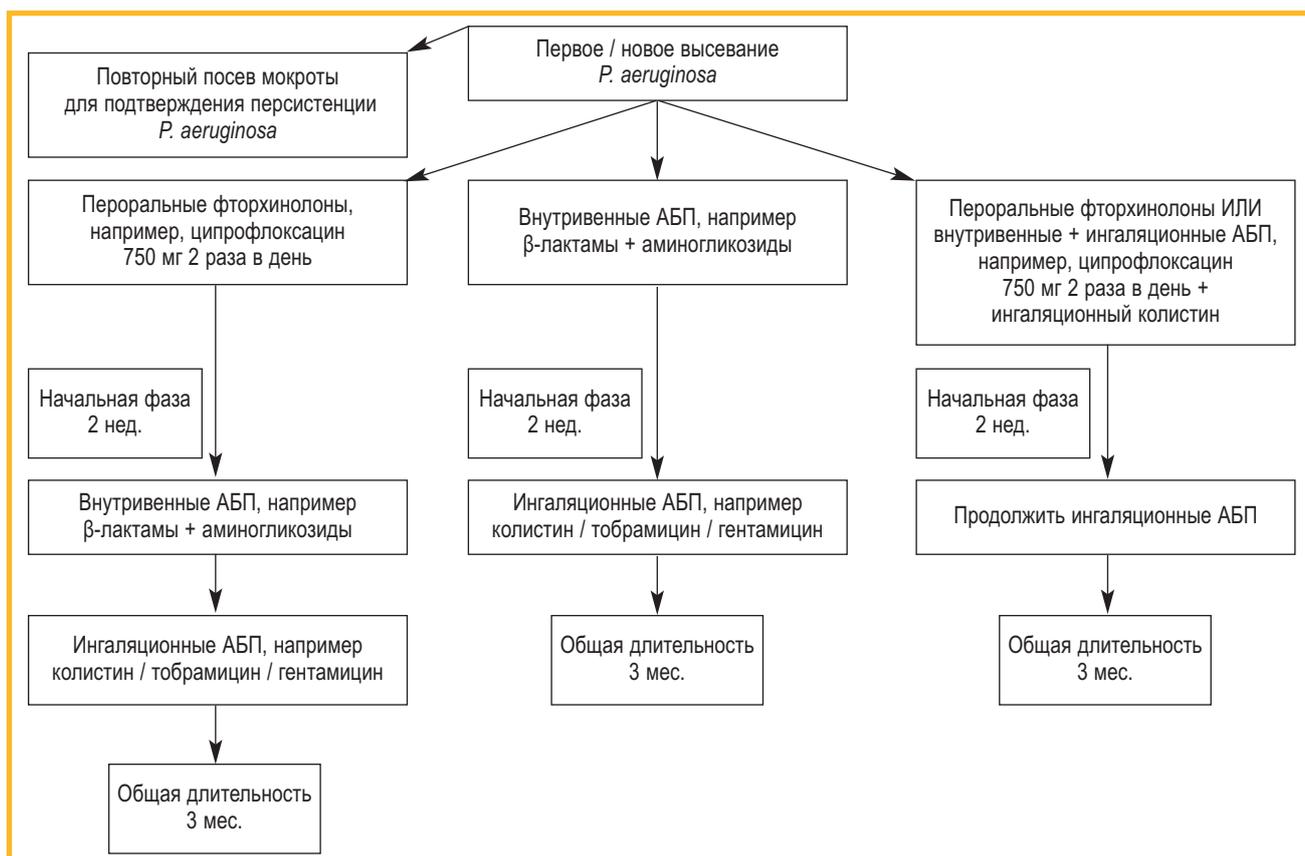


Рис. 3. Возможные и альтернативные варианты эрадикации возбудителей, основанные на наиболее распространенных в клинической практике методах. После каждого шага рекомендуется повторять посев мокроты на *P. aeruginosa* и переходить к следующему шагу, если посев остается положительным

Примечание: АБП – антибактериальные препараты.

Figure 3. Three possible and alternative eradication treatment pathways based on what is commonly used in clinical practice. After each step it is recommended to repeat sputum sampling for *Pseudomonas aeruginosa* and to progress to the next step if the culture remains positive

Эксперты не рекомендуют назначать статины для лечения БЭ (*сильная рекомендация, низкое качество доказательств*).

В то же время эксперты полагают, что диагноз «бронхоэктазы» не должен влиять на применение иГКС при сопутствующих бронхиальной астме (БА) или ХОБЛ (*совет качественной клинической практики, косвенные доказательства*).

В анализ по данному вопросу включались только исследования противовоспалительных препаратов продолжительностью ≥ 3 мес. Макролиды также обладают противовоспалительной активностью, однако их роль в ведении больных БЭ рассматривается в Клинической проблеме 5, касающейся АБП. Экспертами выявлены 5 систематических обзоров [56–61] и 3 исследования [62–64], соответствующие критериям включения в данный анализ.

R. Hernando et al. [64] в течение 6 мес. проводилось двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование ($n = 77$) терапии либо ингаляционным будесонидом 400 мкг 2 раза в день, либо плацебо; основным конечным показателем была легочная функция. *K.W. Tsang et al.* [62] изучалась эффективность ингаляционного флутиказона по сравнению с плацебо в течение 12 мес. ($n = 86$); основными конечными показателями были 24-часовой объем мокроты и среднегодовая частота обострений. *P. Mandal et al.* [63] изучался аторвастатин

($n = 30$) в течение 6 мес. по сравнению с плацебо в группе сопоставимого контроля; при этом основным конечным показателем было улучшение КЖ, связанное с кашлем и оцененное по вопроснику Лейчестера. Во все указанные исследования включены в общей сложности 193 пациента. В исследованиях [62, 64] оценивалось влияние противовоспалительной терапии на обострения с широким доверительным интервалом (относительный риск (*relative risk* (RR) – 0,99; 95%-ный ДИ – 0,76–1,30). Четкого положительного влияния противовоспалительной терапии на снижение частоты обострений не выявлено.

Влияние на КЖ, оцененное по SGRQ, изучалось только в исследованиях [63, 64] ($n = 123$); получено улучшение на 0,91 балла (меньше минимальной клинически значимой разницы, которая составляет 4 балла; 95%-ный ДИ – от –4,51 до 6,33). В исследованиях [62–64] в качестве показателей легочной функции использовались ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Ни один из изучаемых вариантов лечения не оказывал влияния на легочную функцию.

Дизайн исследований и небольшое число участников не позволяют оценить безопасность лечения. Суммарный риск (RR) побочных эффектов во всех 3 исследованиях составил 2,75 (95%-ный ДИ – 1,21–6,25) по сравнению с контролем. Профиль

побочных эффектов для иГКС и статинов совпадал с таковым для этих препаратов.

В исследовании *P. Mandal et al.* [63] сообщается об увеличении суммарного числа побочных эффектов, которые приводили к отмене аторвастатина (по одному случаю головной боли и диареи и 2 случая сочетания головной боли и диареи). Один пациент прервал лечение через 3 мес. из-за нарушения функции печени. Среди получавших аторвастатин побочные эффекты зарегистрированы у 10 (33 %) vs 3 (10 %) в группе плацебо (разница составила 23 %; 95%-ный ДИ – 3–43; $p = 0,02$).

В исследованиях применения иГКС при БЭ информация о побочных эффектах оказалась неполной. Известные и частые местные побочные эффекты включали, как и при всех других заболеваниях, дисфонию и орофарингеальный кандидоз. К более тяжелым побочным эффектам относились нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, пневмония, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты и снижение плотности костной ткани.

Обоснование рекомендаций

Крупных исследований противовоспалительной терапии при БЭ не обнаружено, а в существующих исследованиях получен минимальный клинический эффект или (чаще) – его отсутствие. Повышение частоты побочных эффектов, особенно при лечении статинами, не позволяет рекомендовать такую терапию при БЭ. Эксперты пришли к выводу, что иГКС не играют роли в обычном ведении пациентов с БЭ. Роль иГКС хорошо изучена при лечении БА и определенной категории больных ХОБЛ. По заключению экспертов, наличие БЭ не должно являться поводом для отмены иГКС при БА или ХОБЛ.

Проблемы внедрения

Эксперты рекомендуют проводить рандомизированные контролируемые исследования иГКС при лечении БЭ у больных, ранее не получавших эти препараты. В то же время использование иГКС уже широко распространено среди лиц с БЭ. В отсутствие БА или ХОБЛ пациенты должны включаться в рандомизированные контролируемые исследования по отмене иГКС для установления истинной пользы этой широко применяемой терапии.

Клиническая проблема 5.

Имеет ли преимущества длительная (≥ 3 мес.) терапия антибактериальными препаратами по сравнению с ее отсутствием у взрослых пациентов с бронхоэктазами?

Рекомендации

Эксперты полагают, что длительная АБТ может назначаться взрослым больным БЭ, переносящим ≥ 3 обострений в год (*условная рекомендация, среднее качество доказательств*).

Все последующие рекомендации относятся к пациентам, переносящим ≥ 3 обострений в год.

Эксперты полагают, что длительная терапия ингаляционными АБП может назначаться взрослым больным с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa* (*условная рекомендация, среднее качество доказательств*).

Эксперты полагают, что терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) может назначаться взрослым лицам с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa*, у которых ингаляционные АБП противопоказаны, плохо переносятся или недоступны (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) в дополнение или вместо ингаляционных АБП может назначаться взрослым пациентам с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa* с высокой частотой обострений, несмотря на терапию ингаляционными АБП (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что длительная терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) может назначаться взрослым больным с БЭ, не инфицированным *P. aeruginosa* (*условная рекомендация, среднее качество доказательств*).

Эксперты полагают, что длительная терапия пероральными АБП (выбор конкретного АБП зависит от чувствительности микроорганизмов и переносимости пациентом) может назначаться взрослым лицам с БЭ, не инфицированным *P. aeruginosa*, при противопоказаниях к терапии макролидами (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что длительная терапия ингаляционными АБП может назначаться взрослым больным с БЭ, не инфицированным *P. aeruginosa*, при противопоказаниях, непереносимости или неэффективности профилактических курсов пероральных АБП (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Экспертами выявлено 8 систематических обзоров [65–72] и 17 исследований, относящихся к данной проблеме [36, 52, 73–86]. В резюме собранных доказательств показано, что у взрослых пациентов с БЭ при длительной АБТ – как ингаляционной, так и пероральной – уменьшается число обострений, увеличивается время до очередного обострения, снижаются гнойность мокроты и одышка, однако АБТ также сопровождается нарастанием побочных эффектов и антибактериальной резистентности.

Эффект небулизированных АБП у взрослых лиц с БЭ оценивался в рандомизированных контролируемых исследованиях [65, 76, 78, 83], в которых показано положительное влияние АБП на частоту обострений и / или время до очередного обострения. В исследовании [83] взрослым больным с БЭ ($n = 144$) и инфекцией *P. aeruginosa* колистин назначался 2 раза в день через небулайзер, при этом время до очередного обострения статистически достоверно не увеличивалось по сравнению с плацебо. Однако при анализе данных о высокоприверженных лечению лицах (что определялось как использование ≥ 81 % доз) медиана (25-я квартиль) времени до

обострения в группах колистина и плацебо составила 168 ± 65 дней vs 103 ± 37 дней соответственно ($p = 0,038$). Аналогичный результат получен в исследовании, в котором оценивалось применение небулизированного липосомального ципрофлоксацина у взрослых ($n = 42$) с БЭ и инфекцией *P. aeruginosa* [78]. В 12-месячном слепом исследовании применения взрослых ($n = 65$) с БЭ небулизированным гентамицином у 26 (46 %) инфицированных *H. influenzae* и 24 (42 %) пациентов с *P. aeruginosa* достигнут значительный положительный эффект, в т. ч. снижение числа обострений по сравнению с получавшими 0,9 %-ный раствор натрия хлорида [76].

Положительное воздействие макролидных АБП (азитромицина или эритромицина) на частоту обострений у взрослых лиц с БЭ выявлено в рандомизированных контролируемых исследованиях EMBRACE ($n = 141$) (азитромицин или плацебо в течение 6 мес.) [77], VAT ($n = 83$) (азитромицин или плацебо в течение 12 мес.) [80] и BLESS ($n = 117$) (эритромицин или плацебо в течение 12 мес.) [79]. В исследовании EMBRACE показано, что частота обострений на 1 больного составила 0,59 в группе азитромицина и 1,57 – в группе плацебо за 6-месячный период лечения (RR – 0,38; 95%-ный ДИ – 0,26–0,54; $p < 0,0001$). В исследовании VAT медиана частоты обострений в группе азитромицина составила 0 (интерквартильный разброс – 0–1 vs 2 (1–3) в группе плацебо ($p < 0,001$)). В исследовании BLESS при приеме эритромицина достоверно снизилось число зарегистрированных обострений по сравнению с плацебо (среднее число обострений – 1,29; 95%-ный ДИ – 0,93–1,65 vs 1,97; 95%-ный ДИ – 1,45–2,48 на 1 больного в год; $p < 0,003$). Дозы, используемые в клинических исследованиях и клинической практике, для азитромицина составили 250 мг в сутки; 500 или 250 мг 3 раза в неделю, для эритромицина – 400 мг 2 раза в день.

По результатам исторических рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность пеницилина и тетрациклина, также получен некоторый эффект у лиц с БЭ, при этом в 2 длительных исследованиях сообщается о снижении числа дней нетрудоспособности и уменьшении гнойности мокроты на фоне терапии окситетрациклином [84] или амоксицилином [73].

Опубликованы данные о важных побочных эффектах на фоне длительной АБТ. Пероральные макролиды чаще, чем плацебо, вызывали диарею, хотя досрочное прекращение лечения происходило редко [66–70]. Кроме того, доля условно-патогенной орофарингеальной флоры, резистентной к макролидам, через 12 мес. лечения эритромицином увеличилась на 28 %, а через 12 мес. лечения азитромицином составила 88 % [79, 80]. Напротив, прием небулизированного колистина, липосомального ципрофлоксацина с двойным высвобождением или гентамицина через 6–12 мес. лечения не приводили к росту антибактериальной резистентности [76, 78, 83]. Специфические небулизированные лекарственные препараты хорошо переносились, но в клинических

исследованиях III фазы сообщалось о более частых (в 1,4 и 1,8 раз) побочных эффектах, связанных с лечением, и о досрочном (в 2,1 и 6,7 раза чаще) прекращении лечения на фоне терапии небулизированным азтреонамом по сравнению с плацебо [36]. Наиболее распространенными побочными эффектами были одышка, кашель и увеличение объема мокроты. Частота потенциальных побочных эффектов, связанных с лечением, таких как удлинение интервала QT (на фоне терапии макролидами), звон в ушах или потеря слуха (на фоне лечения макролидами и ингаляционными аминогликозидами) и нарушение функции почек (на фоне терапии ингаляционными аминогликозидами), в случае БЭ неизвестна, но эти эффекты должны учитываться при взвешивании потенциальной пользы и вреда длительной АБТ.

Обоснование рекомендаций

Итоговый баланс между желательными (снижение числа обострений), нежелательными (желудочно-кишечные побочные эффекты и антибактериальная резистентность) эффектами и предпочтениями больных склоняется в пользу длительной АБТ в отдельных случаях (рис. 4). Существующие сегодня доказательства поддерживают длительное использование небулизированного колистина при инфекции *P. aeruginosa* [83] или гентамицина [76]. Небулизированный азтреонам не рекомендуется из-за недостаточной эффективности в отношении улучшения КЖ после 2 курсов терапии и высокой частоты побочных эффектов, о которых сообщалось в основных клинических исследованиях III фазы [36]. В связи с относительно небольшим числом лиц с инфекцией *P. aeruginosa* в исследованиях макролидов эти АБП рекомендуются как терапия 2-й линии при такой инфекции [77, 79, 80]. Однако при отсутствии подтвержденной инфекции *P. aeruginosa* макролиды предлагаются как терапия первой линии в связи с высококачественными доказательствами о снижении числа обострений в сочетании с приемлемым профилем побочных эффектов [77, 79, 80].

Несмотря на то, что в исследования по применению макролидов включены лица с минимальной частотой обострений (1 [77], 2 [79] или 3 [80] обострения в год, предшествующий включению в исследование), средняя частота обострений за предшествующий включению в исследование год в каждом из 3 исследований составляла ≥ 3 . В связи с потенциальными нежелательными эффектами предлагаемым критерием для начала длительной АБТ является ≥ 3 обострений в год. Однако этот порог может быть снижен при тяжелых обострениях в анамнезе, сопутствующих заболеваниях, таких как первичные / вторичные иммунодефициты, в случаях, когда обострения оказывают существенное влияние на КЖ или у пациентов с тяжелым течением БЭ [9].

Перед назначением длительной АБТ следует оптимизировать такие аспекты ведения больных с БЭ, как клиренс ДП и терапия модифицируемых причин. Для подбора АБП, мониторингования рези-



Рис. 4. Резюме рекомендаций по длительной антибактериальной терапии

Примечание: АБП – антибактериальные препараты.

Figure 4. Summary of recommendations for long-term antibiotic treatment

стентности возбудителей и установления микроорганизмов, появившихся после начала лечения, обязательна тщательная оценка возбудителей в мокроте (бактерий, микобактерий, грибов) до и после длительного использования АБП. Также необходим мониторинг токсических эффектов лекарств, особенно макролидов и ингаляционных аминогликозидов.

Проблемы внедрения

Использование ингаляционных АБП связано с возрастанием риска бронхоспазма на 10–23 % [76, 87], поэтому рекомендуется перед началом лечения дать тестовую дозу АБП с выполнением спирометрии до и после приема. В связи с этим для предотвращения бронхоспазма желательна предварительная ингаляция короткодействующих бронхолитических препаратов.

Перед началом длительной терапии макролидами эксперты рекомендуют исключить активную инфекцию НТМ, поскольку при терапии макролидами повышается риск резистентности НТМ к макролидам.

В отношении длительной АБТ у взрослых с БЭ не проводилось исследований экономической эффективности, поэтому необходимы дополнительные исследования для установления того, при каком лечении – циклическом или непрерывном, возможно, с использованием комбинации препаратов, – оптимально снижаются частота обострений, лекарственная нагрузка и риск антибактериальной резистентности.

На рис. 4 суммированы подходы к длительной АБТ у взрослых с БЭ на основе изложенных рекомендаций.

Клиническая проблема 6.

Насколько эффективна длительная (≥ 3 мес.) мукоактивная терапия при лечении взрослых больных с бронхоэктазами по сравнению с ее отсутствием?

Рекомендации

Эксперты полагают, что длительная (≥ 3 мес.) мукоактивная терапия может назначаться взрослым лицам с БЭ, испытывающим трудности в откашливании мокроты, имеющим в связи с этим низкое КЖ и у которых при использовании стандартных методик улучшения бронхиального клиренса контроль над симптомами недостаточен (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

Эксперты не рекомендуют применять рекомбинантную человеческую ДНКазу у взрослых пациентов с БЭ (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*).

Резюме доказательств

Дополнительное улучшение бронхиального клиренса с помощью муколитических и гиперосмолярных препаратов может изменить вязкость мокроты и / или усилить мукоцилиарный клиренс. Эксперты нашли 3 систематических обзора [88–90] и 5 исследований по этой теме, соответствующих критериям включения в данный анализ [35, 91–94]. В 2 из 5 рандомизированных контролируемых исследований использовалась сухая пудра маннитола в дозах 320 мг ($n = 343$) [93] и 400 мг 2 раза в день ($n = 461$) [94], в 1 – небулизированная рекомбинантная человеческая ДНКазу в дозе 2,5 мг 2 раза в день ($n = 349$) [35] и в 2 – небулизированный гипертонический рас-

твор натрия хлорида (в дозах 4 мл 7%-го раствора ($n = 28$) [91] или 5 мл 6%-го раствора ($n = 40$) [92] 2 раза в день). Только в 2 исследованиях [35, 93] активное лечение сравнивалось с плацебо. В 1 исследовании с маннитолом [94] и обоих исследованиях с гипертоническим раствором [91, 92] активное лечение сравнивалось с низкими дозами маннитола (50 мг 2 раза в день) [94] и изотоническим раствором [91]. В 3 предыдущих метаанализах эффективности мукоактивных и ингаляционных гипертонических препаратов при БЭ, выполненных до публикации результатов последнего исследования с маннитолом [93], представлено недостаточно доказательств для выработки однозначного заключения об эффективности ингаляционных мукоактивных и гипертонических препаратов в связи со значительной разницей в методологии, группах пациентов и при ограниченном объеме данных [88–90].

Гораздо большее улучшение КЖ (по суммарному баллу SGRQ) отмечено в случае ≥ 2 обострений в предшествующий год и исходном значении SGRQ 30 баллов при использовании маннитола по сравнению с контрольной группой (низкие дозы маннитола), хотя разница между группами не достигла минимальной клинически значимой разницы для общего балла SGRQ [93]. Улучшение КЖ по отдельным разделам SGRQ показано у лиц без хронической инфекции *P. aeruginosa*, которые лечились 7%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида и не получали длительной АБТ [92].

Ни один из мукоактивных препаратов не вызывает достоверного снижения числа обострений; так, в группе рекомбинантной ДНКазы частота обострений была выше, чем в группе плацебо [35]. При приеме маннитола увеличивалось время до очередного обострения при ≥ 2 обострениях за предшествующий год [94].

В исследовании [92] с 7%-ным гипертоническим раствором натрия хлорида при сравнении проспективных данных применения гипертонического и изотонического растворов натрия хлорида показано уменьшение потребления ресурсов здравоохранения.

В 4 исследованиях при 1-м назначении маннитола выполнялся тест на толерантность к ФН (ТФН); при этом больные с бронхоспазмом, индуцированным маннитолом (16 %) [93, 94] или со снижением показателя $ОФВ_1 > 10$ % [92] или > 15 % [91] после ингаляции гипертонического раствора (7 и 6 % соответственно) исключались из исследований.

В 3-месячном исследовании у 1,8 % лиц, рандомизированных для лечения маннитолом, развился бронхоспазм, в 1,3 % случаев ощущалась одышка, тогда как в группе плацебо таковых не выявлено [93]. В 13-месячном исследовании у 20,2 % пациентов, получавших маннитол, и у 16,7 % лиц контрольной группы зарегистрированы побочные эффекты, связанные с изучаемым препаратом, большинство из которых были легкими или умеренно выраженными [94]. Гипертонический раствор натрия хлорида

хорошо переносился, при этом число больных, испытывавших побочные эффекты, было аналогично таковому в контрольной группе.

В исследованиях с маннитолом получено значительное увеличение массы 24-часовой мокроты на фоне маннитола по сравнению с контрольными группами при одновременном улучшении мукоцилиарного клиренса [93, 94]. В течение исследования средняя масса 24-часовой мокроты прогрессивно уменьшалась как в группах маннитола, так и в контрольных группах в обоих исследованиях, но в течение всего периода сохранялась более высокой в группах маннитола.

Легочная функция в исследованиях маннитола [93, 94] и 6%-го гипертонического раствора натрия хлорида [91] не менялась. Однако на фоне терапии 7%-ным гипертоническим раствором через 3 мес. получено достоверное улучшение ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ [92]. Напротив, снижение $ОФВ_1$ наблюдалось при назначении рекомбинантной человеческой ДНКазы.

В настоящее время доказательств для оценки эффективности пероральных муколитических препаратов при БЭ, таких как карбоцистеин, недостаточно [89].

Обоснование рекомендаций

В целом, несмотря на большую гетерогенность исследований (используемые препараты, дизайн исследований, длительность лечения), опубликованные данные свидетельствуют о небольшом увеличении времени до очередного обострения на фоне длительной терапии ингаляционными мукоактивными препаратами при слегка повышенной, но все же приемлемой частоте побочных эффектов. Достигнутое улучшение КЖ свидетельствует, что некоторые больные будут получать пользу от такой терапии, но многие не ощутят ее эффективности.

Существующие сегодня доказательства и мнение надзорной группы пациентов с БЭ (ELF / EMBARC) показывают, что пациенты дают среднюю оценку такому лечению и осознают трудности, связанные с его проведением. Мукоактивная терапия является затратной по времени, а необходимое медицинское оборудование (небулайзеры) иногда трудно использовать вне дома.

Проблемы внедрения

Показания и вид лечения должны определяться в индивидуальном порядке в соответствии с исходным состоянием (частота и тяжесть обострений, КЖ, бронхиальная гиперреактивность и вязкость мокроты), исходной легочной функцией и предпочтениями больного. Эксперты полагают, что до начала терапии должен выполняться тест на ТФН, а само лечение может включать предварительное использование β -агонистов.

В будущем необходимы более крупные исследования для изучения оптимального лечения, доз, длительности и комбинации лекарственных препаратов.

Клиническая проблема 7. Насколько эффективна длительная (≥ 3 мес.) бронхолитическая терапия при лечении взрослых больных с бронхоэктазами по сравнению с ее отсутствием?

Рекомендации

Эксперты полагают, что длительно действующие бронходилататоры не должны назначаться взрослым лицам с БЭ в рутинном порядке (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что длительно действующие бронходилататоры могут назначаться в индивидуальном порядке при выраженной одышке (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что бронходилататоры могут применяться перед дыхательной гимнастикой, ингаляциями мукоактивных препаратов и АБП, для улучшения переносимости терапии и оптимального депонирования препаратов в пораженных областях легких (*качественная клиническая практика, неяркие доказательства*).

Эксперты полагают, что диагноз «бронхоэктазы» не должен оказывать влияния на использование длительно действующих бронходилататоров при сопутствующих БА или ХОБЛ (*качественная клиническая практика, неяркие доказательства*) [95, 96].

Если у одного пациента используются несколько ингаляционных препаратов, последовательность их использования, обычно применяемая членами Рабочей группы, приведена на рис. 5.

Резюме доказательств

Доказательства в пользу длительной терапии бронходилататорами очень ограничены, носят косвенный характер и получены из систематического обзора единственного исследования, в котором сравнивались высокие дозы иГКС с комбинацией средних доз иГКС и ДДБА [97]. По результатам этого исследования показано некоторое положительное влияние на контроль симптомов / симптоматическое улучшение, в частности уменьшение одышки, улучшение контроля над кашлем, а также КЖ, связанное со здоровьем (оцененное по разделу симптомов



Рис. 5. Поэтапное терапевтическое воздействие на дыхательные пути у взрослых с бронхоэктазами
Примечание: АБП – антибактериальные препараты.
Figure 5. Flowchart of multiple sequential airways treatment administration in adult patients with bronchiectasis

SGRQ), и уменьшение потребности в β_2 -агонистах. Специфические побочные эффекты в целом были легкими (тремор, нервозность и тахикардия). В систематическом обзоре выявлены серьезные недостатки методологии и представления результатов этого исследования [56]. Однако учитывая данные относительно популяции больных с другими обструктивными заболеваниями легких, некоторые лица с БЭ могут получить положительный эффект от лечения бронхолитическими препаратами, в частности в случае хронической бронхиальной обструкции (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 0,7; с обратимостью после бронходилататоров или без таковой) либо при сопутствующей БА (в комбинации с иГКС) [95, 96].

Обоснование рекомендаций

Эксперты полагают, что бронходилататоры могут назначаться при выраженной одышке благодаря простоте их использования, доступности на уровне первичной медицинской помощи, относительно низкой стоимости и безусловно положительному соотношению пользы и побочных эффектов. Рекомендуется индивидуальный выбор ингаляционного устройства и обучение технике ингаляций. Если терапия бронхолитическими препаратами не приводит к уменьшению симптомов, ее следует прекратить. Отсутствуют доказательства в поддержку использования бронходилататоров на рутинной основе как составной части ведения больных БЭ без одышки. В соответствии с доказательствами, полученными в исследованиях, и мнением надзорной группы пациентов представляется, что это лечение необременительное и несет низкий риск.

Проблемы внедрения

Данное лечение просто в использовании и приемлемо в большинстве случаев. Необходимы дальнейшие исследования по эффективности бронходилататоров при БЭ в разных клинических ситуациях.

Клиническая проблема 8. Являются ли хирургические методы лечения взрослых пациентов с бронхоэктазами более эффективными, чем стандартное (нехирургическое) лечение?

Рекомендации

Эксперты не рекомендуют хирургическое лечение взрослым больным БЭ, кроме случаев локализованного поражения и при высокой частоте обострений, несмотря на оптимизацию всех аспектов ведения (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Резюме доказательств

Цель хирургического лечения БЭ – разорвать порочный круг воспаления путем удаления легочных сегментов, которые уже не функционируют, и предотвратить контаминации соседних зон легкого. Наиболее частым показанием к хирургическому лечению являются рецидивирующие инфекции

с хронизацией симптомов (продуктивный кашель, гнойная мокрота, кровохарканье) [98, 99].

Чаще всего выполняется лобэктомия, но описаны множество других вариантов, например сегментэктомия или пульмонэктомия [100–102]. Хирургическая операция является методом выбора при массивном кровохарканье и неэффективности эмболизации бронхиальных артерий, но экстренная операция при нестабильном состоянии весьма болезненна и сопровождается высокой летальностью, достигающей 37 % [103]. Двусторонние БЭ (составляющие от 5,8 до 30 % в сериях хирургических случаев) не являются абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению [104], но при этом нередко применяются альтернативные методы лечения, такие как длительное консервативное лечение или эмболизация бронхиальных артерий. Видеоассистированная торакоскопическая (ВАТС) операция нередко рассматривается как предпочтительный вариант, позволяющий лучше сохранить функцию легкого или уменьшить объем рубцов. По сравнению с открытой операцией ВАТС приводит к сопоставимому симптоматическому улучшению (94 % vs 88 %), но сопровождается более короткими сроками пребывания в стационаре, меньшей частотой осложнений (17,5 % vs 23,7 %) и менее выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде [105]. Противопоказаниями к ВАТС-операции являются массивный паренхиматозный или плевральный фиброз и кальцифицированные узлы, тесно прилежащие к сосудам корня легкого.

Рандомизированные контролируемые исследования, по результатам которых сравнивались хирургическое лечение со стандартным ведением, не проводились. В метаанализе 38 наблюдательных исследований ($n = 5\,541$) сравнивались эффективность и безопасность разных хирургических вмешательств у взрослых больных БЭ по 3 основным параметрам: летальность, болезненность (побочные эффекты) и улучшение КЖ; симптоматические изменения определялись как уменьшение или усиление предоперационных симптомов [98].

Суммарная летальность в 29 исследованиях с участием взрослых составила 1,4 % (95%-ный ДИ – 0,8–2,5 %) [98]. Послеоперационная суммарная болезненность у взрослых проанализирована в 26 наблюдательных исследованиях и составила 16,2 % (95%-ный ДИ – 12,5–19,8 %) [98]. Необходимо обратить внимание, что отсутствуют сравнительные данные о болезненности при непрерывной лекарственной терапии без хирургических вмешательств. Более того, согласно упомянутым исследованиям, некоторые осложнения хирургических операций расцениваются как относительно незначительные (утечка воздуха, ателектаз; раневая инфекция). Симптоматические изменения оценивались в 26 наблюдательных исследованиях. В суммарном метаанализе усиление симптомов получено в 71,5 % (95%-ный ДИ – 68–74,9 %) случаев, уменьшение предоперационных симптомов – в 20,2 % (95%-ный ДИ – 17,3–23,1 %) взрослой популяции [98]. В других

исследованиях показано, что неблагоприятными прогностическими факторами были объем оставшихся БЭ и инфекция *P. aeruginosa* [99].

Обоснование рекомендаций

В целом хирургические вмешательства, вероятно, эффективны только у тщательно отобранных больных при благоприятном соотношении риска и пользы (уменьшение симптомов и болезненности, связанной с хирургическим вмешательством). Мнение членов надзорной группы пациентов ELF / EMBARC свидетельствует, что пациенты могут выбрать хирургическое лечение только при отсутствии эффективных медикаментозных альтернатив; это мнение учитывалось при разработке рекомендаций.

Проблемы внедрения

При принятии решения о хирургическом лечении желательна сотрудничество опытного хирурга и пульмонолога. Следует обратить внимание на предоперационный нутритивный статус и легочную реабилитацию. Необходимы дополнительные исследования по оценке хирургических вмешательств у взрослых с БЭ. Несмотря на то, что проведение рандомизированных исследований этого вопроса крайне затруднительно, в новые исследования должна быть включена сопоставимая контрольная популяция с подробным описанием других вариантов лечения, применявшихся в обеих популяциях.

Клиническая проблема 9. Является ли лечебная физкультура (бронхиальный клиренс и / или легочная реабилитация) более эффективной, чем отсутствие такого лечения, у взрослых лиц с бронхоэктазами?

Рекомендации

Эксперты полагают, что методикам бронхиального клиренса больных с хроническим продуктивным кашлем или трудным откашливанием мокроты должен обучать подготовленный врач-реабилитолог с частотой занятий 1–2 раза ежедневно (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*).

Эксперты полагают, что взрослые с БЭ со сниженной переносимостью физических нагрузок должны вовлекаться в программы легочной реабилитации и регулярно заниматься физическими тренировками. Все мероприятия должны быть направлены на уменьшение симптомов, улучшение ТФН и характеристики болезни (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*).

Резюме доказательств (рис. 6)

Распространено убеждение, что при БЭ врач-реабилитолог может улучшить клиренс мокроты и уменьшить воспалительный процесс в легких и риск инфекции. Кроме этого, лечебная физкультура хорошо воспринимается. В курс лечебной физкультуры включены методики бронхиального клиренса и легочная реабилитация [106, 107]. Методики брон-

хиального клиренса состоят из дыхательных упражнений, например, активных циклов дыхания и аутогенного дренажа, иногда в сочетании с аппаратами (флаттер или «Акапелла»), которые меняют экспираторный поток и объемы либо продуцируют осцилляции грудной стенки с целью стимуляции клиренса мокроты [108–112]. Главным результатом методик бронхиального клиренса является увеличение объема мокроты [108, 112, 113] и уменьшение влияния кашля на КЖ [109, 114]. Интересные, но по-прежнему предварительные данные свидетельствуют об уменьшении обструкции периферических ДП, числа воспалительных клеток в мокроте и улучшении переносимости ФН после применения методик бронхиального клиренса [109, 112, 114]. Цель программ легочной реабилитации состоит в улучшении ТФН и КЖ за счет целенаправленных стандартизованных протоколов физических тренировок [115–117].

Экспертами найдены 3 систематических обзора [106, 118, 119] и несколько дополнительных исследований. Всего в анализ включено 14 исследований [91, 108, 110–112, 114–117, 120–124].

По результатам суммарного анализа показано, что сразу после проведения реабилитационных программ бесспорно улучшается ТФН и недостоверно улучшается КЖ согласно вопроснику SGRQ [116, 117, 119, 122, 123]. Однако по результатам не включенного в суммарный анализ исследования *P.Mandal et al.* [122] (легочная реабилитация в течение 8 нед., что короче, чем исследования, включенные в анализ) показано, что улучшение переносимости ФН и КЖ больного могут сохраняться в течение длительного периода. Наконец, в публикации [116] показана,

но, что при легочной реабилитации (8 нед. физических тренировок под наблюдением специалиста и обзор методик бронхиального клиренса) снижается частота обострений (медиана 1; интерквартильный разброс 1–3 vs медиана 2; интерквартильный разброс 1–3; $p = 0,012$) в течение 12-месячного наблюдения и увеличивается время до очередного обострения (8 мес. vs 6 мес.; $p = 0,047$). Влияние методик бронхиального клиренса и легочной реабилитации на легочную функцию не является клинически значимым [107–109, 112, 121].

Обоснование рекомендаций

Доказательства эффективности методик бронхиального клиренса слабые, т. к. исследования были небольшими и плохо сопоставимыми между собой из-за методологических проблем. Доказательства эффективности легочной реабилитации более сильные и свидетельствуют об улучшении ТФН и КЖ, уменьшении кашля и, вероятно, снижении частоты обострений. Положительные эффекты легочной реабилитации достигаются через 6–8 нед. и сохраняются в течение 3–6 мес. Наконец, эти методы не вызывают побочных эффектов, а больные БЭ высоко оценивают такое лечение.

Проблемы внедрения

Требуются крупные контролируемые исследования с клиническими конечными показателями (обострения, кашель, КЖ); крупные контролируемые исследования дыхательных упражнений плюс мукоактивные препараты, например, гипертонический раствор натрия хлорида; исследования роли легочной реби-

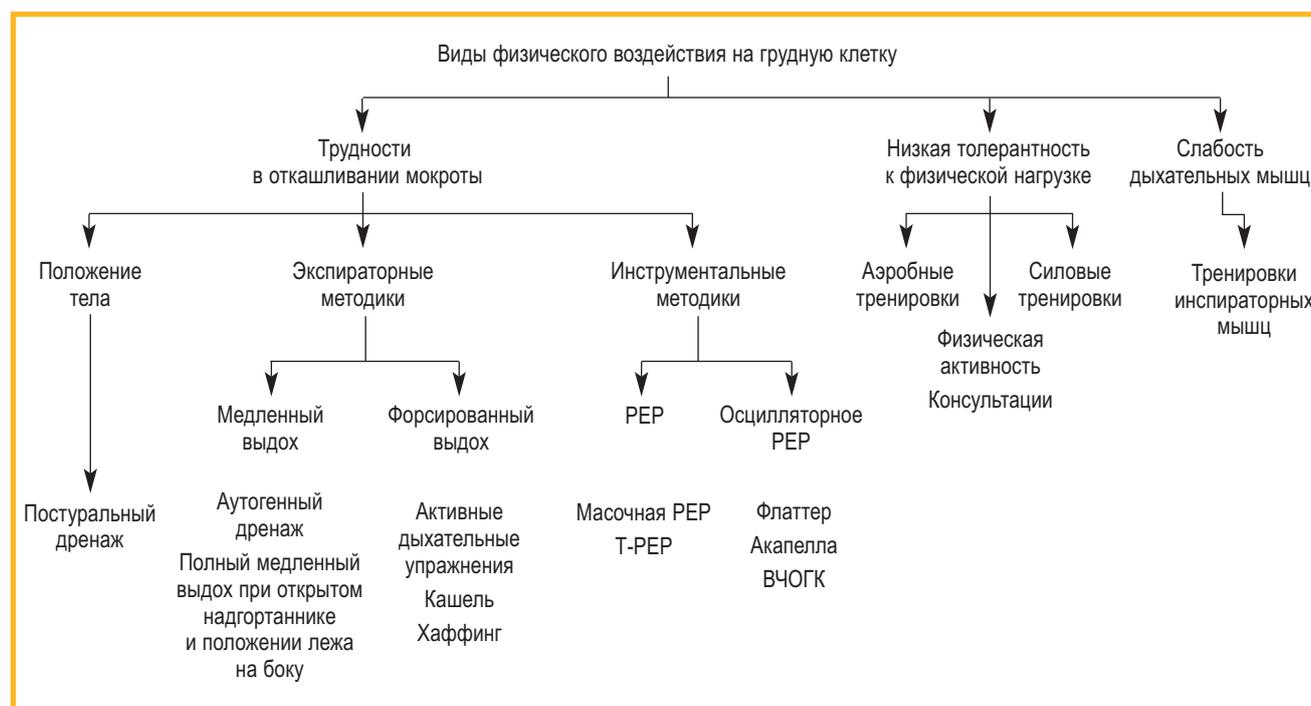


Рис. 6. Схема вариантов физического воздействия на грудную клетку, основанная на клиническом опыте членов Рабочей группы
Примечание: PEP (positive expiratory pressure) – создание положительного давления при выдохе; ВЧОГК – высокочастотные осцилляции на грудную клетку.

Figure 6. Chest physiotherapy interventions flow chart based on clinical experience from the task force panel

литации в борьбе с обострениями и, наконец, исследования комплаенса с этими методами лечения в течение длительного периода (> 12 мес.) [125].

Резюме

Рекомендации суммированы в табл. 2. Ведение БЭ имеет целью снижение частоты обострений, уменьшение симптомов, улучшение КЖ [126, 127] и снижение риска будущих осложнений, таких как снижение легочной функции [128] и тяжелые обострения [129].

При выборе лечения должны учитываться потенциальные положительные эффекты, нагрузка на больного, которую создает лечение, а также риск побочных эффектов. При принятии любых решений относительно лечения наряду с анамнезом обострений, КЖ [126, 127], тяжестью заболевания [9] и этиологией БЭ [22], которые могут повлиять на отдаленные исходы заболевания, важно принимать во внимание пожелания и предпочтения пациента [130–132].

Целью настоящих клинических рекомендаций явилось улучшение качества медицинской помощи

Таблица 2
Резюме клинических проблем и рекомендаций
Table 2
Summary of PICO questions and recommendations

Клиническая проблема	Формулировка	Рекомендации
1	Имеет ли стандартизованное исследование для установления причины БЭ преимущества перед нестандартизованным?	<p>Эксперты полагают, что при постановке диагноза БЭ в минимальный набор этиологических исследований должны быть включены (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств):</p> <ul style="list-style-type: none"> • клинический анализ крови; • сывороточные Ig (общие Ig – G, A, M); • диагностика аллергического бронхолегочного аспергиллеза. <p>Предполагается, что для мониторингования бактериальной инфекции должен выполняться посев мокроты. В отдельных случаях при подозрении на НТМ как причину БЭ могут быть целесообразны посевы на микобактерии. При специфических клинических признаках, тяжелом или быстро прогрессирующем течении заболевания могут выполняться дополнительные исследования</p>
2	Имеют ли 14–21-дневные курсы системных АБП преимущества перед более короткими (< 14 дней) курсами при лечении обострения БЭ у взрослых?	<p>Эксперты полагают, что при обострении БЭ АБП должны назначаться на 14 дней (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)</p> <p>Возможно, что в некоторых случаях (например, в зависимости от тяжести обострений, ответа на лечение и микробиологии) могут назначаться более короткие или более продолжительные курсы АБП</p>
3	Имеет ли преимущества эрадикационная терапия при лечении пациента с БЭ и новыми изолятами патогенных микроорганизмов по сравнению с другими вариантами лечения?	<p>Эксперты полагают, что взрослым с БЭ при появлении инфекции <i>P. aeruginosa</i> следует проводить эрадикационную АБТ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)</p> <p>Эксперты полагают, что эрадикационная АБТ у взрослых с БЭ при появлении несинегнойной инфекции не требуется (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)</p>
4	Имеет ли преимущества длительная (≥ 3 мес.) противовоспалительная терапия по сравнению с ее отсутствием у взрослых с БЭ?	<p>Эксперты полагают, что взрослые с БЭ не нуждаются в лечении иГКС (условная рекомендация, низкое качество доказательств)</p> <p>Эксперты не рекомендуют назначать статины для лечения БЭ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств)</p> <p>Эксперты полагают, что диагноз «бронхоэктазы» не должен оказывать влияние на применение иГКС при сопутствующих БА или ХОБЛ (совет качественной клинической практики, косвенные доказательства)</p>
5	Имеет ли преимущества длительная (≥ 3 мес.) терапия АБП по сравнению с ее отсутствием у взрослых с БЭ?	<p>Эксперты полагают, что длительная АБТ может проводиться у взрослых с БЭ, переносящих ≥ 3 обострений в год (условная рекомендация, среднее качество доказательств)</p> <p>Все последующие рекомендации относятся к пациентам, переносящим ≥ 3 обострений в год</p> <p>Эксперты полагают, что длительная терапия ингаляционными АБП может назначаться взрослым с БЭ и хронической инфекцией <i>P. aeruginosa</i> (условная рекомендация, среднее качество доказательств)</p> <p>Эксперты полагают, что терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) может назначаться взрослым с БЭ и хронической инфекцией <i>P. aeruginosa</i>, у которых ингаляционные АБП противопоказаны, плохо переносятся или недоступны (условная рекомендация, низкое качество доказательств)</p> <p>Эксперты полагают, что терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) в дополнение или вместо ингаляционных АБП может назначаться взрослым с БЭ и хронической инфекцией <i>P. aeruginosa</i> с высокой частотой обострений, несмотря на терапию ингаляционными АБП (условная рекомендация, низкое качество доказательств)</p> <p>Эксперты полагают, что длительная терапия макролидами (азитромицин, эритромицин) может назначаться взрослым с БЭ, не инфицированным <i>P. aeruginosa</i> (условная рекомендация, среднее качество доказательств)</p>

Окончание табл. 2 см. на стр. 164

		<p>Эксперты полагают, что длительная терапия пероральными АБП (выбор конкретного АБП зависит от чувствительности микроорганизмов и переносимости пациентом) может назначаться взрослым с БЭ, не инфицированным <i>P. aeruginosa</i>, при противопоказаниях к терапии макролидами (<i>условная рекомендация, низкое качество доказательств</i>)</p> <p>Эксперты полагают, что длительная терапия ингаляционными АБП может назначаться взрослым с БЭ, не инфицированным <i>P. aeruginosa</i>, при противопоказаниях, непереносимости или неэффективности профилактических курсов пероральных АБП (<i>условная рекомендация, низкое качество доказательств</i>)</p> <p>Длительная АБТ должна обсуждаться только после оптимизации общих аспектов ведения больных с БЭ (бронхиальный клиренс и терапия модифицируемых причин)</p>
6	Насколько длительная мукоактивная терапия (≥ 3 мес.) эффективна в лечении взрослых с БЭ по сравнению с ее отсутствием?	<p>Эксперты полагают, что длительная (≥ 3 мес.) мукоактивная терапия может назначаться взрослым с БЭ, испытывающим трудности в откашливании мокроты, имеющим в связи с этим низкое КЖ и у которых при использовании стандартных методик улучшения бронхиального клиренса симптомы контролируются недостаточно (<i>слабая рекомендация, низкое качество доказательств</i>)</p> <p>Эксперты не рекомендуют применять рекомбинантную человеческую ДНКазу у взрослых с БЭ (<i>сильная рекомендация, среднее качество доказательств</i>)</p>
7	Насколько длительная бронхолитическая терапия (≥ 3 мес.) эффективна в лечении взрослых с БЭ по сравнению с ее отсутствием?	<p>Эксперты полагают, что длительно действующие бронходилататоры не должны назначаться взрослым с БЭ в рутинном порядке (<i>условная рекомендация, очень низкое качество доказательств</i>)</p> <p>Эксперты полагают, что длительно действующие бронходилататоры могут назначаться в индивидуальном порядке при выраженной одышке (<i>слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств</i>)</p> <p>Эксперты полагают, что бронходилататоры могут применяться перед дыхательной гимнастикой, ингаляциями мукоактивных препаратов и АБП, для улучшения переносимости терапии и оптимального депонирования препаратов в пораженных областях легких (<i>качественная клиническая практика, непрямые доказательства</i>)</p> <p>Эксперты полагают, что диагноз БЭ не должен влиять на использование длительно действующих бронходилататоров при сопутствующих БА или ХОБЛ (<i>качественная клиническая практика, непрямые доказательства</i>)</p>
8	Являются ли хирургические методы лечения взрослых БЭ более эффективными по сравнению со стандартным (нехирургическим) лечением?	<p>Эксперты не рекомендуют хирургическое лечение взрослым больным с БЭ, кроме лиц с локализованным поражением и высокой частотой обострений, несмотря на оптимизацию всех аспектов ведения (<i>слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств</i>)</p>
9	Являются ли дыхательные упражнения (бронхиальный клиренс и / или легочная реабилитация) более эффективными, чем отсутствие такого лечения у взрослых с БЭ?	<p>Эксперты полагают, что подготовленный врач-реабилитолог должен обучать пациентов с хроническим продуктивным кашлем или трудным откашливанием мокроты с частотой занятий 1–2 раза ежедневно (<i>слабая рекомендация, низкое качество доказательств</i>)</p> <p>Эксперты полагают, что взрослые с БЭ со сниженной переносимостью ФН должны вовлекаться в программы легочной реабилитации и регулярно заниматься физическими тренировками. Все мероприятия должны быть направлены на уменьшение симптомов, улучшение ТФН и характера болезни (<i>сильная рекомендация, высокое качество доказательств</i>)</p>

Примечание: БЭ – бронхоэктазы; Ig – иммуноглобулины; НТМ – нетуберкулезный микобактериоз; АБТ – антибактериальная терапия; АБП – антибактериальные препараты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТФН – толерантность к физической нагрузке; ФН – физическая нагрузка; КЖ – качество жизни.

таким больным и обеспечение безопасного, эффективного и экономически обоснованного лечения. Однако большинство рекомендаций являются условными и основаны на доказательствах низкого качества. Кроме того, данные рекомендации призваны инициировать дальнейшие исследования по оптимальному лечению пациентов с БЭ. БЭ – быстро развивающаяся область пульмонологии, следовательно, по мере получения новых данных потребуется пересмотр рекомендаций через несколько лет.

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

Литература / References

- Winter D.H., Manzini M., Salge J.M. et al. Aging of the lungs in asymptomatic lifelong nonsmokers: findings on HRCT. *Lung*. 2015; 193 (2): 283–290. DOI: 10.1007/s00408-015-9700-3.
- Brozek J.L., Akl E.A., Compalati E. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines Part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy*. 2011; 66 (5): 588–595. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02530.x.
- Andrews J., Guyatt G., Oxman A.D. et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66 (7): 719–725. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.
- King P.T., Holdsworth S.R., Freezer N.J. et al. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir. Med.* 2006; 100 (12): 2183–2189. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.012.
- Raghu G., King T.E., Behr T.E. et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 118–123. DOI: 10.1183/09031936.00188108.
- Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
- Chalmers J.D., Smith M.P., McHugh B.J. et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (7): 657–665. DOI: 10.1164/rccm.201203-0487OC.
- Sheehan R.E., Wells A.U., Copley S.J. et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 581–587. DOI: 10.1183/09031936.02.00284602.

9. Chalmers J.D., Goeminne P., Aliberti S. et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (5): 576–585. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC.
10. Aliberti S., Lonni S., Dore S. et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1113–1122. DOI: 10.1183/13993003.01899-2015.
11. Kapur N., Masters I.B., Chang A.B. Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: What influences lung function stability? *Chest.* 2010; 138 (1): 158–164. DOI: 10.1378/chest.09-2932.
12. Chalmers J.D., Aliberti S., Polverino E. et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (1): 00081–2015. DOI: 10.1183/23120541.00081-2015.
13. Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M. et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (4): 843–849. DOI: 10.1183/09031936.00003709.
14. McDonnell M.J., Aliberti S., Goeminne P.C. et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax.* 2016; 71 (12): 1110–1118. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208481.
15. Finch S., McDonnell M.J., Abo-Leyah H. et al. A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (11): 1602–1611. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201506-333OC.
16. Wilson C.B., Jones P.W., O’Leary C.J. et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (4): 820–824. DOI: 10.1183/09031936.98.12040820.
17. Tsang K.W., Chan K.N., Ho P.L. et al. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest.* 2000; 117 (2): 420–426. DOI: 10.1378/chest.117.2.420.
18. Chalmers J.D., Moffitt K.L., Suarez-Cuartin G. et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (10): 1384–1393. DOI: 10.1164/rccm.201605-1027OC.
19. Chalmers J.D., Hill A.T. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol. Immunol.* 2013; 55 (1): 27–34. DOI: 10.1016/j.molimm.2012.09.011.
20. Snijders D., Dominguez B.F., Calgaro S. et al. Mucociliary clearance techniques for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis: Is there evidence? *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2015; 28 (2): 150–159. DOI: 10.1177/0394632015584724.
21. McDonnell M.J., Aliberti S., Goeminne P.C. et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (12): 969–979. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30320-4.
22. Du Q., Jin J., Liu X. et al. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0150532. DOI: 10.1371/journal.pone.0150532.
23. Navaratnam V., Muirhead C.R., Hubbard R.B. et al. Critical care admission trends and outcomes in individuals with bronchiectasis in the UK. *Q. J. Med.* 2016; 109 (8): 523–526. DOI: 10.1093/qjmed/hcv206.
24. Navaratnam V., Millett E.R., Hurst J.R. et al. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax.* 2017; 72 (2): 161–166. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-208188.
25. Ringshausen F.C., de Roux A., Pletz M.W. et al. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005–2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e71109. DOI: 10.1371/journal.pone.0071109.
26. Weycker D., Edelsberg J., Oster G. et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin. Pulm. Med.* 2005; 12 (4): 205–209. DOI: 10.1097/01.cpm.0000171422.98696.ed.
27. Kwak H.J., Moon J.Y., Choi Y.W. et al. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. *Tohoku J. Exp. Med.* 2010; 222 (4): 237–242. DOI: 10.1620/tjem.222.237.
28. Quint J.K., Millett E.R., Joshi M. et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (1): 186–193. DOI: 10.1183/13993003.01033-2015.
29. Chang A.B., Grimwood K., Mulholland E.K. et al. Bronchiectasis in Indigenous children in remote Australian communities. *Med. J. Aust.* 2002; 177 (4): 200–204.
30. Seitz A.E., Olivier K.N., Steiner C.A. et al. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993–2006. *Chest.* 2010; 138 (4): 944–949. DOI: 10.1378/chest.10-0099.
31. Finklea J.D., Khan G., Thomas S. et al. Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir. Med.* 2010; 104 (6): 816–821. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.021.
32. Goeminne P.C., Nawrot T.S., Rutten D. et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir. Med.* 2014; 108 (2): 287–296. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.12.015.
33. de la Rosa D., Martinez-Garcia M.A., Olveira C. et al. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron. Respir. Dis.* 2016; 13 (4): 361–371. DOI: 10.1177/1479972316643698.
34. Gursel G. Does coexistence with bronchiectasis influence intensive care unit outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Heart Lung.* 2006; 35 (1): 58–65. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2005.04.003.
35. O’Donnell A.E., Barker A.F., Ilowite J.S. et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *Chest.* 1998; 113 (5): 1329–1334. DOI: 10.1378/chest.113.5.1329.
36. Barker A.F., O’Donnell A.E., Flume P. et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): Two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (9): 738–749. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70165-1.
37. Vendrell M., de Gracia J., Olveira C. et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch. Bronconeumol.* 2008; 44 (11): 629–640. DOI: 10.1016/S1579-2129(08)60117-2.
38. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 1): i1–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119.
39. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (Suppl. 6): E1–59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.

40. Andrews J.C., Schünemann 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.
41. Alonso-Coello P., Schünemann H.J., Moher J. et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *Br. Med. J.* 2016; 353: i2016. DOI: 10.1136/bmj.i2016.
42. Anwar G.A., McDonnell M.J., Worthy S.A. et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective observational cohort study. *Respir. Med.* 2013; 107 (7): 1001–1007. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.013.
43. Shoemark A., Ozerovitch L., Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir. Med.* 2007; 101 (6): 1163–1170. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.11.008.
44. Pasteur M.C., Helliwell S.M., Houghton S.J. et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2000; 162 (4, Pt 1): 1277–1284. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9906120.
45. Lonni S., Chalmers J.D., Goeminne P.C. et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (12): 1764–1770. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-472OC.
46. Greenberger P.A. When to suspect and work up allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111 (1): 1–4. DOI: 10.1016/j.anai.2013.04.014.
47. Knutsen A.P., Bush R.K., Demain J.G. et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (2): 280–291. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.970.
48. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
49. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
50. Bilton D., Henig N., Morrissey B. et al. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest.* 2006; 130 (5): 1503–1510. DOI: 10.1378/chest.130.5.1503.
51. Murray M.P., Turnbull K., MacQuarrie S. et al. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 312–317. DOI: 10.1183/09031936.00122508.
52. Orriols R., Roe J. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir. Med.* 1999; 93 (7): 476–480.
53. McDonnell M.J., Jary H.R., Perry A. et al. Non cystic fibrosis bronchiectasis: a longitudinal retrospective observational cohort study of *Pseudomonas* persistence and resistance. *Respir. Med.* 2015; 109 (6): 716–726. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.021.
54. Orriols R., Hernando R., Ferrer A. et al. Eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration.* 2015; 90 (4): 299–305. DOI: 10.1159/000438490.
55. White L., Mirrani G., Grover M. et al. Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir. Med.* 2012; 106 (3): 356–360. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.018.
56. Goyal V., Chang A.B. Combination inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (6): CD010327. DOI: 10.1002/14651858.CD010327.pub2.
57. Steele K., Greenstone M., Lasserson J.A. Oral methylxanthines for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (1): CD002734. DOI: 10.1002/14651858.CD002734.
58. Lasserson T., Holt K. Oral corticosteroids for bronchiectasis (stable and acute exacerbations). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (4): CD002162. DOI: 10.1002/14651858.CD002162.
59. Corless J.A., Warburton C.J. Leukotriene receptor antagonists for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (4): CD002174. DOI: 10.1002/14651858.CD002174.
60. Kapur N., Chang A.B. Oral non steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD006427. DOI: 10.1002/14651858.CD006427.pub2.
61. Pizzutto S.J., Upham J.W., Yerkovich S.T. et al. Inhaled non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (1): CD007525. DOI: 10.1002/14651858.CD007525.pub3.
62. Tsang K.W., Tan K.C., Ho P.L. et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax.* 2005; 60 (3): 239–243. DOI: 10.1136/thx.2002.003236.
63. Mandal P., Chalmers J.D., Graham C. et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: A randomized controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (6): 455–463. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70050-5.
64. Hernando R., Drobic M.E., Cruz M.J. et al. Budesonide efficacy and safety in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis. *Int. J. Clin. Pharm.* 2012; 34 (4): 644–650. DOI: 10.1007/s11096-012-9659-6.
65. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
66. Gao Y., Guan W., Xu G. et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90047. DOI: 10.1371/journal.pone.0090047.
67. Shi Z.L., Peng H., Hu X.W. et al. Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 28 (2): 171–178. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.09.003.
68. Wu Q., Shen W., Cheng H. et al. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2014; 19 (3): 321–329. DOI: 10.1111/resp.12233.
69. Zhuo G.Y., He Q., Xiang-Lian L. et al. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (1): 80–88. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.02.002.
70. Fan L.C., Lu H.W., Wei P. et al. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect. Dis.* 2015; 27 (15): 160. DOI: 10.1186/s12879-015-0872-5.
71. Yang J.W., Fan L.C., Lu H.W. et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin. Respir. J.* 2016; 10 (6): 731–739. DOI: 10.1111/crj.12278.
72. Hnin K., Nguyen C., Carson K.V. et al. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and

- adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (8): CD001392. DOI: 10.1002/14651858.CD001392.pub3.
73. Currie D.C., Garbett N.D., Chan K.L. et al. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. *Q. J. Med.* 1990; 76 (280): 799–816.
 74. Cymbala A.A., Edmonds L.C., Bauer M.A. et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4 (2): 117–122.
 75. Drobic M.E., Suñé P., Montoro J.B. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39 (1): 39–44. DOI: 10.1345/aph.1E099.
 76. Murray M.P., Govan J.R.W., Doherty C.J. et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 491–499. DOI: 10.1164/rccm.201005-0756OC.
 77. Wong C., Jayaram L., Karalus N. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 660–667. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
 78. Serisier D.J., Bilton D., De Soyza A. et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013; 68 (9): 812–817. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203207.
 79. Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A. et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA.* 2013; 309 (12): 1260–1267. DOI: 10.1001/jama.2013.2290.
 80. Altenburg J. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *JAMA.* 2013; 309 (12): 1251–1259. DOI: 10.1001/jama.2013.1937.
 81. De Diego A., Milara J., Martinez-Moragón E. et al. Effects of long-term azithromycin therapy on airway oxidative stress markers in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology.* 2013; 18 (7): 1056–1062. DOI: 10.1111/resp.12130.
 82. Tabernero Hugué E., Gil Alaña P., Alkiza Basañez R. et al. [Inhaled colistin in elderly patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infection]. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2015; 50 (3): 111–115. DOI: 10.1016/j.regg.2014.09.005 (in Spanish).
 83. Haworth C.S., Foweraker J.E., Wilkinson P. et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (8): 975–982. DOI: 10.1164/rccm.201312-2208OC.
 84. PROLONGED antibiotic treatment of severe bronchiectasis; a report by a subcommittee of the Antibiotics Clinical Trials (non-tuberculous) Committee of the Medical Research Council. *Br. Med. J.* 1957; 2 (5039): 255–259.
 85. Lourdesamy A.I., Muthukumar U. Efficacy of azithromycin in the treatment of bronchiectasis. *Respirology.* 2014; 19 (8): 1178–1182. DOI: 10.1111/resp.12375.
 86. Liu J., Zhong X., He Z. et al. Effect of Low-Dose, long-term roxithromycin on airway inflammation and remodeling of stable noncystic fibrosis bronchiectasis. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 708608. DOI: 10.1155/2014/708608.
 87. Barker A.F., Couch L., Fiel S.B. et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 481–485. DOI: 10.1164/ajrcm.162.2.9910086.
 88. Hart A., Sugumar K., Milan S.J. et al. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (5): CD002996. DOI: 10.1002/14651858.CD002996.pub3.
 89. Wilkinson M., Sugumar K., Milan S.J. et al. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (5): CD001289. DOI: 10.1002/14651858.CD001289.pub2.
 90. Wills P., Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (2): CD002996. DOI: 10.1002/14651858.CD002996.
 91. Nicolson C.H.H., Stirling R.G., Borg B.M. et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir. Med.* 2012; 106 (5): 661–667. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.021.
 92. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1831–1835. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
 93. Bilton D., Daviskas E., Anderson D. et al. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2013; 144 (1): 215–225. DOI: 10.1378/chest.12-1763.
 94. Bilton D., Tino G., Barker A.F. et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax.* 2014; 69 (12): 1073–1079. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205587.
 95. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1700214. DOI: 10.1183/13993003.00214-2017.
 96. Reddel H.K., Bateman E.D., Becker A. et al. A summary of the new GINA strategy: A roadmap to asthma control. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 622–639. DOI: 10.1183/13993003.00853-2015.
 97. Martínez-García M.Á., Soler-Cataluña J.J., Catalán-Serra P. et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2012; 141 (2): 461–468. DOI: 10.1378/chest.11-0180.
 98. Fan L.C., Liang S., Lu H.W. et al. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015; 2 (5): 17382. DOI: 10.1038/srep17382.
 99. Hiramatsu M., Shiraishi Y., Nakajima Y. et al. Risk factors that affect the surgical outcome in the management of focal bronchiectasis in a developed country. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (1): 245–250. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2011.08.077.
 100. Hoffman E. The late results of the conservation of the apical segment of the lower lobe in resections for bronchiectasis. *Thorax.* 1955; 10 (2): 137–141. DOI: 10.1136/thx.10.2.137.
 101. Collis J. Fate of the lower apical segment in resections for bronchiectasis. *Thorax.* 1953; 8 (4): 323–325. DOI: 10.1136/thx.8.4.323.
 102. Tanaka H., Matsumura A., Okumura M. et al. Pneumnectomy for unilateral destroyed lung with pulmonary hypertension due to systemic blood flow through bronchopulmonary shunts. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28 (3): 389–393. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.04.044.

103. Gourin A., Garzon A.A. Operative treatment of massive hemoptysis. *Ann. Thorac. Surg.* 1974; 18 (1): 52–60.
104. Schneiter D., Meyer N., Lardinois D. et al. Surgery for non-localized bronchiectasis. *Br. J. Surg.* 2005; 92 (7): 836–839. DOI: 10.1002/bjs.4949.
105. Zhang P., Zhang F., Jiang S. et al. Video-assisted thoracic surgery for bronchiectasis. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 91 (1): 239–243. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.08.035.
106. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (11): CD008351. DOI: 10.1002/14651858.CD008351.pub3.
107. Bradley J., Moran F., Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (2): CD002166. DOI: 10.1002/14651858.CD002166.
108. Guimarães F.S., Moço V.J.R., Menezes S.L.S. et al. Effects of ELTGOL and Flutter VRP1® on the dynamic and static pulmonary volumes and on the secretion clearance of patients with bronchiectasis. *Rev. Bras. Fisioter.* 2012; 16 (2): 108–113. DOI: 10.1590/S1413-35552012005000016.
109. Nicolini A., Cardini F., Landucci N. et al. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm. Med.* 2013; 4 (13): 21. DOI: 10.1186/1471-2466-13-21.
110. Eaton T., Young P., Zeng I. et al. A randomized evaluation of the acute efficacy, acceptability and tolerability of flutter and active cycle of breathing with and without postural drainage in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron. Respir. Dis.* 2007; 4 (1): 23–30. DOI: 10.1177/1479972306074481.
111. Naraparaju S., Vaishali K., Venkatesan P. et al. A comparison of the Acapella and a threshold inspiratory muscle trainer for sputum clearance in bronchiectasis – a pilot study. *Physiother. Theory Pract.* 2010; 26 (6): 353–357. DOI: 10.3109/09593981003596616.
112. Figueiredo P.H., Zin W.A., Guimarães F.S. Flutter valve improves respiratory mechanics and sputum production in patients with bronchiectasis. *Physiother. Res. Int.* 2012; 17 (1): 12–20. DOI: 10.1002/pri.507.
113. Patterson J.E., Bradley J.M., Hewitt O. et al. Airway clearance in bronchiectasis: A randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques versus acapella? *Respiration.* 2005; 72 (3): 239–242. DOI: 10.1159/000085363.
114. Murray M.P., Pentland J.L., Hill A.T. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (5): 1086–1092. DOI: 10.1183/09031936.00055509.
115. Faulkner J., Gerhard J., Stoner L. et al. Self-paced walking within a diverse topographical environment elicits an appropriate training stimulus for cardiac rehabilitation patients. *Rehabil. Res. Pract.* 2012; 2012: 140871. DOI: 10.1155/2012/140871.
116. Lee A.L., Hill C.J., Cecins N. et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis – a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2014; 15 (15): 44. DOI: 10.1186/1465-9921-15-44.
117. Zanini A., Aiello M., Adamo D. et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective analysis of clinical and functional predictors of efficacy. *Respiration.* 2015; 89 (6): 525–533. DOI: 10.1159/000380771.
118. Bradley J., Moran F., Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (3): CD002166. DOI: 10.1002/14651858.CD002166.
119. Lee A.L., Hill C.J., McDonald C.F. et al. Pulmonary rehabilitation in individuals with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2017; 98 (4): 774–782.e1. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.05.017.
120. Patterson J.E., Bradley J.M., Elborn J.S. Airway clearance in bronchiectasis: a randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques (incorporating postural drainage and vibration) versus test of incremental respiratory endurance. *Chron. Respir. Dis.* 2004; 1 (3): 127–130. DOI: 10.1191/1479972304cd0340a.
121. Gokdemir Y., Karadag-Saygi E., Erdem E. et al. Comparison of conventional chest physiotherapy and high-frequency chest wall oscillation in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (6): 611–616. DOI: 10.1002/ppul.22861.
122. Mandal P., Sidhu M.K., Kope L. et al. A pilot study of pulmonary rehabilitation and chest physiotherapy versus chest physiotherapy alone in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2012; 106 (12): 1647–1654. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.08.004.
123. Newall C., Stockley R.A., Hill S.L. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax.* 2005; 60 (11): 943–948. DOI: 10.1136/thx.2004.028928.
124. Liaw M.Y., Wang Y.H., Tsai Y.C. et al. Inspiratory muscle training in bronchiectasis patients: a prospective randomized controlled study. *Clin. Rehabil.* 2011; 25 (6): 524–536. DOI: 10.1177/0269215510391682.
125. Aliberti S., Masefield S., Polverino E. et al. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (3): 632–647. DOI: 10.1183/13993003.01888-2015.
126. Wilson C.B., Jones P.W., O’Leary C.J. et al. Validation of the St. George’s respiratory questionnaire in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (2, Pt 1): 536–541. DOI: 10.1164/ajrccm.156.2.9607083.
127. Quittner A.L., O’Donnell A.E., Salathe M.A. et al. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax.* 2015; 70 (1): 12–20. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205918.
128. Martínez-García M.A., Soler-Cataluña J.J., Perpiñá-Tordera M. et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007; 132 (5): 1565–1572. DOI: 10.1378/chest.07-0490.
129. Chalmers J.D., Aliberti S., Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1446–1462. DOI: 10.1183/09031936.00119114.
130. Goeminne P.C., Scheers H., Decraene A. et al. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. *Respir. Res.* 2012; 16 (13): 21. DOI: 10.1186/1465-9921-13-21.
131. Hill A.T., Haworth C.S., Aliberti S. et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (6): 1700051. DOI: 10.1183/13993003.00051-2017.
132. Spinou A., Siegert R.J., Guan W.J. et al. The development and validation of the bronchiectasis health questionnaire. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1601532. DOI: 10.1183/13993003.01532-2016.

Поступила 03.05.18
Received May 03, 2018

Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксического сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких

О.Н.Титова¹, Н.А.Кузубова¹, Е.С.Лебедева¹, Е.А.Суркова¹, Т.Н.Преображенская^{2,3}, И.В.Двораковская¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

2 – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Информация об авторах

Титова Ольга Николаевна – д. м. н., директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru

Кузубова Наталия Анатольевна – д. м. н., заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

Лебедева Елена Сергеевна – к. б. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Суркова Елена Аркадьевна – к. б. н., старший научный сотрудник Научно-методического центра по молекулярной медицине Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: easurkova@mail.ru

Преображенская Татьяна Николаевна – к. б. н., доцент Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доцент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (812) 292-33-31; e-mail: tanapp@yandex.ru

Двораковская Иветта Владиславовна – д. м. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-90; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru

Резюме

Цель. Оценка противовоспалительного и регенеративного эффекта предотвращения активации гипоксического сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) путем ингибирования циклооксигеназы-2 (COX-2)-зависимого провоспалительного каскада. **Материалы и методы.** При помощи экспозиций диоксидом азота (NO₂ 30–40 мг / м³) в течение 90 дней у крыс создана модель ХОБЛ. В качестве ингибитора COX-2 применялся цецекоксиб. С 30-го дня крысам 1-й группы через пищеводный зонд вводился цецекоксиб (25 мг / кг); животные 2-й группы (контроль) получали 0,9%-ный NaCl. Интактные крысы составили 3-ю группу. Животные выводились из опыта после 60 и 90 дней экспозиции NO₂ путем цервикальной дислокации. При этом выполнялась цитография бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), определялось содержание COX-2, гипоксия-индуцибельного фактора-1α (HIF-1α), интерлейкина (IL)-17, сурфактантного протеина D (SP-D) методом ELISA. Выполнено гистологическое исследование легочной ткани. **Результаты.** Показано, что после 90-дневной экспозиции NO₂ в БАЛЖ контрольных особей содержание нейтрофилов в 7,7 раза превышало интактное значение. Достоверно возрастало содержание провоспалительных медиаторов COX-2, HIF-1α, IL-17, а уровень SP-D снижался. Применение цецекоксиба сопровождалось нормализацией цитологического профиля БАЛЖ и уменьшением содержания COX-2, HIF-1α, IL-17, что свидетельствовало о снижении активности гипоксического сигналинга и воспалительного процесса. Значительно возрастала концентрация SP-D, что можно рассматривать как следствие восстановления морфологической структуры бронхоальвеолярного эпителия, о чем свидетельствовали данные гистологического исследования легочной ткани. **Заключение.** При ингибировании COX-2 отмечен супрессивный эффект на HIF-1α-сигналинг и уменьшение легочного воспаления. Полученные результаты подтверждают функционально-регуляторную связь HIF-1α и COX-2-сигнальных каскадов, которая может быть терапевтической мишенью для предотвращения прогрессирования воспаления и ремоделирования дыхательных путей при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, гипоксия-индуцибельный фактор-1α, циклооксигеназа-2, интерлейкин-17, сурфактантный протеин D, цецекоксиб.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Суркова Е.А., Преображенская Т.Н., Двораковская И.В. Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксического сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 169–176. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-169-176

Anti-inflammatory and regenerative effects of hypoxic signaling inhibition in a model of COPD

Ol'ga N. Titova¹, Ol'ga N. Kuzubova¹, Elena S. Lebedeva¹, Elena A. Surkova¹, Tat'yana N. Preobrazhenskaya^{1,3}, Ivetta V. Dvorakovskaya¹

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

2 – S.M.Kirov Federal Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia: ul. Akademika Lebedeva 6, Saint-Petersburg, 194044, Russia;

3 – Saint-Petersburg Federal State University: Universitetskaya naberezhnaya 7–9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

Author information

Ol'ga N. Titova, Doctor of Medicine, Director of Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru

Ol'ga N. Kuzubova, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director, Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

Elena S. Lebedeva, Candidate of Biology, Leading Researcher, Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Elena A. Surkova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Research Center for Molecular Medicine, Academician I. P. Pavlov First Federal Saint Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-20; e-mail: easurkova@mail.ru

Tat'yana N. Preobrazhenskaya, Candidate of Biology, Associate Professor, S.M.Kirov Federal Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation; Associate Professor, Saint-Petersburg Federal State University; Ministry of Education and Sciences of Russian Federation; tel.: (812) 292-33-31; e-mail: tanapp@yandex.ru

Ivetta V. Dvorakovskaya, Doctor of Medicine, Chief Scientist at Laboratory of Pathomorphology, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-90; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate anti-inflammatory and regenerative effects of inhibited activation of hypoxic signaling in COPD model using cyclooxygenase-2 (COX-2)-dependent pro-inflammatory cascade inhibition. **Methods.** COPD was modelled in rats by nitrogen dioxide (NO₂, 30–40 mg×m⁻³) exposure for 90 days. Celecoxib was used as COX-2 inhibitor. The study group rats were given celecoxib (25 mg×m⁻³) through an esophageal probe after 30 days of exposure. Control rats were given saline solution. The group 3 rats were intact. The rats were put out of the experience using cervical dislocation after 60 and 90 days of NO₂ exposure. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) cytology was analyzed. COX-2, hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α), interleukin-17 (IL-17), and surfactant protein D (SP-D) were measured in BALF using ELISA method. Histological examination of the lung tissue was also performed. **Results.** 90-day exposure of NO₂ resulted in 7.7-fold increase in BALF neutrophil count compared to that in intact rats. Pro-inflammatory mediators (COX-2, HIF-1α, and IL-17) significantly increased and SP-D level decreased in BALF. Administration of celecoxib was accompanied by normalization of BALF cytology profile and decrease in COX-2, HIF-1α, and IL-17 levels in BALF; this could indicate a reduction in the hypoxic signaling activity and in inflammation. The growth of SP-D concentration could be considered as a result of the alveolar epithelium restoration. This was confirmed by histological examination of the lung tissue. **Conclusion.** COX-2 inhibition suppressed HIF-1α-signaling and decreased the lung inflammation. The results confirm a functional and regulatory relationship between HIF-1α and COX-2 signaling cascades that could be a therapeutic target for preventing the progression of inflammation and airway remodeling in COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, hypoxia-inducible factor-1α, cyclooxygenase-2, interleukin-17, surfactant protein D, celecoxib.

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva, E.S., Surkova E.A., Preobrazhenskaya T.N., Dvorakovskaya I.V. Anti-inflammatory and regenerative effects of hypoxic signaling inhibition in a model of COPD. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 169–176 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-169-176

Одним из ключевых факторов развития и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является гипоксия-индуцибельный фактор-1 (HIF-1), транскрипционная активность которого связана с экспрессией гипоксия-зависимых генов, многих провоспалительных факторов и генов, вовлеченных в ремоделирование дыхательных путей, ангиогенез и энергетический метаболизм [1, 2]. Повышенные уровни HIF-1α определяются в сыворотке крови и легочной ткани пациентов с ХОБЛ и курильщиков с нормальной легочной функцией [3]. Воспаленная слизистая бронхов представляет собой гипоксическую среду, для которой характерно увеличение экспрессии HIF-1 [1, 4]. Активация HIF-1 подавляет врожденные иммунные механизмы защиты, присущие клеткам бронхоальвеолярного эпителия [5], усиливает апоптоз альвеолоцитов 2-го типа, препятствуя заживлению эпителия после повреждения, изменяет профиль геной экспрессии альвеолоцитов 2-го типа и угнетает экспрессию сурфактантных протеинов [6]. Для хронического воспаления характерно усиление экспрессии индуцибельной циклооксигеназы-2 (COX-2) – фермента, катализирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины (P_g), в частности провоспалительный P_gE₂. Имеется

предположение о функциональной связи HIF-1α и COX-2-сигнальных каскадов, обеспечивающих интеграцию воспалительных и гипоксических регуляторных механизмов в патогенезе заболеваний дыхательных путей [7, 8].

Целью исследования явилась оценка противовоспалительного и регенеративного эффекта предотвращения активации гипоксического сигналинга на модели ХОБЛ путем ингибирования COX-2-зависимого провоспалительного каскада посредством терапии с использованием селективного блокатора COX-2.

Материалы и методы

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар (Федеральное государственное унитарное предприятие «Питомник лабораторных животных “Рапполово”») массой 150–170 г. Исследования проводились в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.10 № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Модель формирования ХОБЛ воспроизводилась с помощью ингаляционного воздействия 30–40 мг / м³ диоксида азота (NO₂) [9]. Ингаляции проводились в прерывистом режиме (3 экспозиции в день по 30 мин с интервалом

30 мин между ними) на протяжении 90 дней. После 30 дней воздействия NO₂ животные ($n = 36$) были разделены случайным образом на 2 группы по 18 особей в каждой. Ежедневно в течение последующих дней (перед каждой экспозицией NO₂) животным 1-й группы через пищеводный зонд вводился высокоселективный ингибитор СОХ-2 целекоксиб (*Celebrex, Pfizer*, Германия) в дозе 25 мг / кг. Доза рассчитывалась, исходя из суточной дозы, рекомендованной для человека, с учетом межвидового пересчета. Животным 2-й (контрольной) группы аналогичным способом вводился 0,9%-ный раствор натрия хлорида. После 60 и 90 дней экспозиции NO₂ из каждой группы выводились из опыта по 9 особей. Интактную группу составили 11 особей. Эвтаназия осуществлялась методом цервикальной дислокации.

Бронхоальвеолярный лаваж выполнялся на изолированных легких стерильным физиологическим раствором (35–37 °С). Бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ) собиралась в силиконизированные пробирки; после центрифугирования определялось общее и дифференциальное содержание клеток в 1,0 мл. В пробах БАЛЖ определялось содержание СОХ-2, HIF-1 α , интерлейкина-17 (IL-17) и сурфактантного протеина D (SP-D) методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием видоспецифичных коммерческих тест-систем *Cusabio Biotech* (*Cusabio Biotech*, Китай). Для гистологических исследований легкие расправлялись введением через трахею 10%-го раствора формальдегида. Материал заключался в парафин, срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином-эозином и по ван Гизону.

Статистическая обработка выполнялась с помощью пакета программ *Statistica 6.0 (Windows)* с применением критерия достоверности Стьюдента. Количественные данные представлены как среднее \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Вдыхание пневмотоксиканта NO₂, являющегося важным компонентом сигаретного дыма, активирует эпителиальные клетки бронхов, либо непосред-

венно воздействуя на рецепторы распознавания, такие как *Toll*-подобные рецепторы, либо опосредовано — через выделение молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP) [10]. Активированные бронхиальные эпителиоциты реализуют провоспалительные цитокины и хемокины, которые рекрутируют в бронхоальвеолярное пространство клетки воспаления. После 60-дневной экспозиции NO₂ содержание нейтрофилов и лимфоцитов в БАЛЖ контрольных крыс превышало таковое в интактной группе соответственно в 4,3 и 1,8 раза (табл. 1). После 90-дневной экспозиции NO₂ цитограмма БАЛЖ характеризовалась еще большим сдвигом в сторону нейтрофилов, содержание которых в 7,7 раза превышало интактное значение, а содержание макрофагов снижалось в 2 раза по сравнению с нормой (см. табл. 1). Отмеченные изменения цитологического профиля БАЛЖ свидетельствовали о прогрессирующем воспалительном процессе в легочной ткани, что подтверждалось результатами морфологического исследования (рис. 1А).

Под влиянием провоспалительных цитокинов и факторов роста в очаге воспаления различными типами клеток (мононуклеарными лейкоцитами, фибробластами, гладкомышечными и эндотелиальными клетками сосудов) индуцируется синтез СОХ-2. После 60-дневной экспозиции NO₂ содержание СОХ-2 в БАЛЖ контрольных крыс в 1,7 раза превышало значение в интактной группе ($p < 0,05$) и оставалось на высоком уровне при увеличении экспозиции до 90 дней (табл. 2). Содержание HIF-1 α в БАЛЖ крыс контрольной группы после 60 дней почти в 3 раза превышало интактное значение (см. табл. 2). При увеличении экспозиции до 90 дней наблюдалась тенденция к дальнейшему возрастанию уровня HIF-1 α (см. табл. 2). Концентрация в БАЛЖ контрольных крыс провоспалительного цитокина IL-17, основным продуцентом которого являются CD4⁺Th17-клетки и в меньшей степени — нейтрофилы и CD8⁺Th17-клетки [11], в 1,5 раза превышала интактное значение при всех сроках экспозиции O₂ ($p < 0,05$) (см. табл. 2). На фоне активации воспалительного процесса снижение в БАЛЖ содержания SP-D, являющегося компонентом врожденной эпителиальной иммунной защиты, составило в контро-

Таблица 1
Влияние ингибирования циклооксигеназы-2 на клеточный состав бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс после 60- и 90-дневной экспозиции диоксидом азота ($M \pm m$)

Table 1
An inhibiting effect of COX-2 on cell count of bronchoalveolar lavage fluid in rats after 60 and 90 days of NO₂ exposure ($M \pm m$)

Показатель, %	Интактная группа	60 дней NO ₂ (контроль)	60 дней NO ₂ + целекоксиб	90 дней NO ₂ (контроль)	90 дней NO ₂ + целекоксиб
Макрофаги	85,7 \pm 1,9	57,8 \pm 6,8*	86,4 \pm 2,3**	43,8 \pm 5,8 [#]	79,0 \pm 3,3 ^{##}
Нейтрофилы	5,2 \pm 0,5	25,8 \pm 6,2*	6,8 \pm 0,8**	40,2 \pm 4,7 [#]	10,2 \pm 2,3 ^{##}
Лимфоциты	9,1 \pm 1,9	16,5 \pm 2,1*	6,8 \pm 0,9**	16,0 \pm 3,4*	10,8 \pm 0,7

Примечание: различие достоверно ($p < 0,05$): * — с интактной группой; ** — с группой «60 дней NO₂»; # — с группой «60 дней NO₂» + целекоксиб; ## — с группой «90 дней NO₂».

Notes. A difference was statistically significant if $p < 0.05$: *, compared to intact rats; **, compared to rats with 60-day exposure of NO₂; #, compared to rats with 60-day exposure of NO₂ + celecoxib; ##, compared to rats with 90-day exposure of NO₂.

Таблица 2
Влияние ингибирования циклооксигеназы-2 на иммуноферментный профиль бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс после 60- и 90-дневной экспозиции диоксидом азота ($M \pm m$)

Table 2
An inhibiting effect of COX-2 on immunoenzyme profile of bronchoalveolar lavage fluid in rats after 60 and 90 days of NO₂ exposure ($M \pm m$)

Показатель, пг / мл	Интактная группа	60 дней NO ₂ (контроль)	60 дней NO ₂ + целекоксиб	90 дней NO ₂ (контроль)	90 дней NO ₂ + целекоксиб
COX-2	15,86 ± 1,35	26,53 ± 2,30*	18,83 ± 2,19**	24,34 ± 1,98*	8,22 ± 1,98*.#
HIF-1α	0,59 ± 0,09	1,58 ± 0,44*	0,43 ± 0,11**	1,98 ± 0,21*	0,37 ± 0,04*.#
IL-17	71,58 ± 6,79	100,77 ± 7,40*	56,83 ± 11,87**	110,74 ± 9,48*	49,92 ± 8,19*.#
SP-D	83,67 ± 7,96	55,25 ± 8,21*	142,97 ± 8,75**	61,82 ± 4,87*	143,63 ± 10,17*.#

Примечание: COX-2 – циклооксигеназа-2; HIF-1α – гипоксия-индуцибельный фактор-1α; IL-17 – интерлейкин-17; SP-D – сурфактантный белок D; различие достоверно ($p < 0,05$);

* – с интактной группой; ** – с группой «60 дней NO₂»; # – с группой «90 дней NO₂».

Notes. A difference was statistically significant if $p < 0.05$: *, compared to intact rats; **, compared to rats with 60-day exposure of NO₂; #, compared to rats with 90-day exposure of NO₂.

ле около 30 % от уровня интактной группы после 60 и 90 дней воздействия NO₂ ($p < 0,05$) (см. табл. 2), что могло быть связано с повреждением легочного эпителия, апоптозом секретирующих SP-D альвеолоцитов 2-го типа и нециллиарных клеток бронхиол (клеток Клара) и «утечкой» SP-D в системный кровоток [12].

В группах крыс, получавших ингибитор COX-2 целекоксиб, отмечалась отчетливая тенденция к нормализации цитологического профиля БАЛЖ: содержание нейтрофилов и лимфоцитов снижалось по сравнению с контролем и не отличалось от интактных значений, нормализовалось содержание альвеолярных макрофагов (см. табл. 1). В результате применения ингибитора COX-2 концентрации COX-2, HIF-1 и IL-17 в БАЛЖ к 60-му дню экспозиции NO₂ снижались до значений, достоверно не отличавшихся от интактной группы (см. табл. 2). Более длительное применение целекоксиба (90 дней) сопровождалось еще более выраженным снижением этих показателей (см. табл. 2). Значительно возросло содержание SP-D в БАЛЖ, превысив примерно в 3 раза значения в контрольной группе ($p < 0,05$) и в 2 раза – интактный уровень ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Таким образом, применение ингибитора COX-2 целекоксиба позволило предупредить прогрессирование воспалительного процесса в легких, отражением чего явилось снижение притока нейтрофилов и лимфоцитов в бронхоальвеолярное пространство и уменьшение содержания в БАЛЖ провоспалительных медиаторов (COX-2, IL-17, HIF-1). Значительное увеличение концентрации SP-D в БАЛЖ в условиях уменьшения воспаления и нормализации клеточно-молекулярного окружения могло свидетельствовать о восстановлении морфофункциональной целостности бронхоальвеолярного эпителия и активации секреторной деятельности альвеолоцитов 2-го типа. По результатам морфологического исследования препаратов легочной ткани крыс, получавших целекоксиб, показано восстановление структуры бронхиального эпителия и отсутствие клеточной инфильтрации межальвеолярных перегородок (рис. 1).

Нейтрофильно-лимфоцитарное воспаление, развивающееся под влиянием 60- и 90-дневного воздействия диоксида азота, является характерным признаком ХОБЛ. В привлечении нейтрофилов в дыхательные пути участвует опосредованный IL-17A

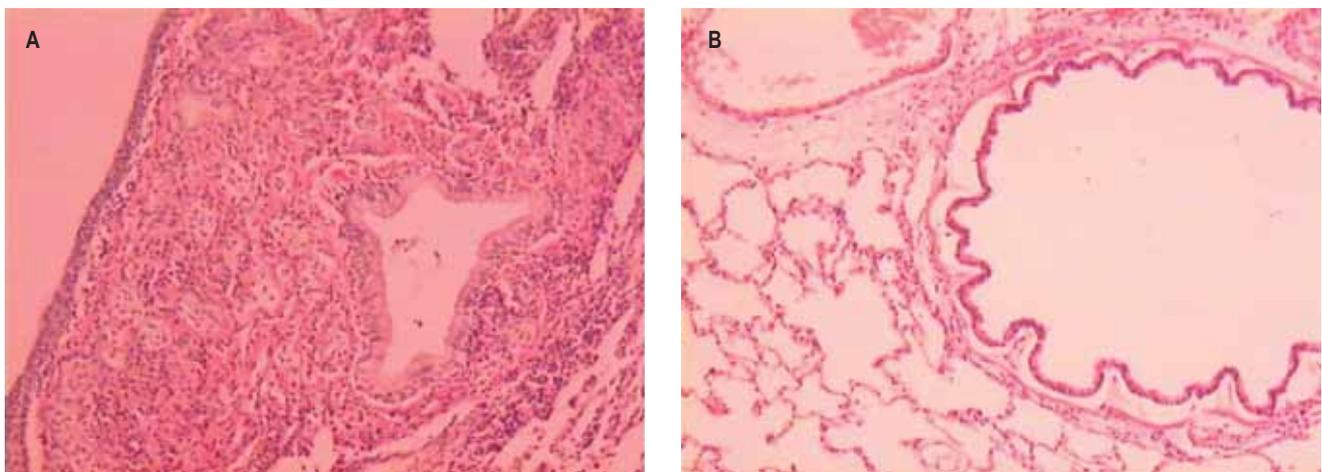


Рис. 1. Модель хронической обструктивной болезни легких (90 дней воздействия NO₂): выраженная лимфоцитарная инфильтрация, просветы альвеол заполнены макрофагами и слущенными альвеолоцитами. Бронхиальный эпителий слизеобразующий
Figure 1. A model of chronic obstructive pulmonary disease (90 days of NO₂ exposure). Significant lymphocytic infiltration of the alveolar walls; alveolar space is filled with macrophages and desquamated alveolar cells. Bronchial epithelium is mucus-producing

экстраклеточный цитокиновый сигналинг, регулирующий врожденный иммунный ответ легочных эпителиоцитов [13, 14]. Существенную часть клеточного инфильтрата легких при ХОБЛ составляют клетки фенотипа CD8⁽⁺⁾IL-17 [15]. IL-17 отводится важная роль в формировании лимфоидных фолликулов в легочной ткани, наличие которых является признаком прогрессирования воспаления [16] и характерно для модели ХОБЛ, использованной в данной работе [9]. Увеличение экспрессии IL-17A обнаружено в легочной паренхиме и бронхах больных со стабильным течением ХОБЛ [17], регулярных курильщиков [13], а также мышей, экспонированных сигаретным дымом [15, 18]. *H. Yanagisawa et al.* [19] IL-17A рассматривается как патогенная изоформа семейства IL-17, а его рецептор (IL-17RA) – как релевантный рецептор воспаления и фиброза бронхов при ХОБЛ. При ингибировании IL-17A путем введения моноклональных антител снижались уровни IL-17A и IL-8 в БАЛЖ, уменьшался приток нейтрофилов и ослаблялись проявления хронического воспаления дыхательных путей, вызванного воздействием озона [20].

Индукция COX-2 в легочном эпителии и паренхиме возникает не только при хроническом воспалении, но и в ответ на воздействие инфекционных факторов и респираторных токсикантов (например, сигаретного дыма и его компонентов, в частности, диоксида азота), что ведет к преобладанию деструктивных сдвигов в бронхоальвеолярном эпителии над регенеративными процессами [21]. Существуют различные предположения относительно механизмов, регулирующих активность COX-2-провоспалительного сигнального каскада в легких. Так, репаративный и противовоспалительный эффект введения в эмфизематозные легкие мезенхимальных стволовых клеток связывается с уменьшением экспрессии COX-2 и продукции PgE2 посредством блокирования внутриклеточных киназных сигнальных путей p38 MAPK и ERK [22]. Доказано супрессивное действие RelB, члена семейства транскрипционного ядерного фактора каппа-би (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells* – NF- κ B), на экспрессию COX-2 в структурных клетках легких, вызванную сигаретным дымом [21, 23]. Отмечено, что этот механизм может быть опосредован осью RelB-микроРНК-146a, которая представляет собой новый регуляторный путь, способствующий снижению воспаления в ответ на действие пневмотоксикантов.

Воспалительному процессу в бронхах всегда сопутствует гипоксическая среда, при которой возрастает экспрессия HIF-1 α [1, 4]. При гипоксии увеличивалась экспрессия гена-мишени HIF-1 α на уровне мРНК и белка в культуре альвеолоцитов 2-го типа крысы и их апоптоз по сравнению с клетками, культивируемыми при нормоксии [24]. Провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли- α / IL-4 индуцировали экспрессию HIF-1 α в эпителиоцитах бронхов человека [25]. Высокие уровни экспрессии HIF-1 α и NF- κ B и сниженное содержа-

ние SP-D определялись в сыворотке крови пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна [26]. Как следует из табл. 2, повышенному содержанию HIF-1 α в БАЛЖ крыс контрольной группы сопутствовало увеличение концентраций провоспалительных COX-2 и IL-17 и снижение содержания SP-D.

M. Huang et al. [27] установлено, что HIF-1 α стимулирует экспрессию фермента COX-2 и способствует эпителиально-мезенхимальной трансформации. Под воздействием экстракта сигаретного дыма в культуре клеток альвеолярного эпителия человека A549 и легочной ткани мышей выявлен HIF-1 α -зависимый характер эпителиально-мезенхимального перехода, при котором бронхиальные и альвеолярные эпителиоциты претерпевали функциональный фенотипический сдвиг с увеличением отложения коллагена, снижением межклеточной адгезии и нарушением барьерной целостности эпителия [28]. В процессе формирования ХОБЛ аналогичные изменения наблюдались в эпителиальной выстилке тонкого кишечника, имеющей, как и легочный эпителий, энтодермальное происхождение – увеличение экспрессии HIF-1 α приводило к нарушению плотных межклеточных контактов и барьерной функции эпителия [29]. Увеличение экспрессии HIF-1 α могло подавлять секрецию из альвеолоцитов 2-го типа SP-D, который обеспечивает развитие адекватного иммунного ответа при действии пневмотоксикантов и патогенов, а также рассматривается как потенциальный биомаркер и регулятор локального и системного воспаления при заболеваниях легких, таких как ХОБЛ [12]. Подавить транскрипционную активность HIF-1 α удавалось путем блокирования внутриклеточных сигнальных киназных путей PI3K-mTOR и NF- κ B [25].

Критическую роль в регуляции экспрессии HIF-1 α играет катализируемая COX-2 продукция PgE2 [30], поэтому вполне обоснованным было предположение, что селективные ингибиторы COX-2 могут подавлять активность HIF-1 α , влиять на ядерную релокализацию и предотвращать индукцию транскрипции многочисленных HIF-1-опосредованных генов. При воздействии селективного ингибитора COX-2 (NS398) снижалась экспрессия мРНК HIF-1 α , уменьшались синтез HIF-1 α и его транскрипционная активность по COX-2 / PgE2-зависимому механизму, подавлялась активация внутриклеточного PI3K / АКТ / mTOR-сигнального пути [7]. На модели эмфиземы, индуцированной у мышей 20-недельным воздействием сигаретного дыма, противовоспалительный эффект целекоксиба был опосредован его влиянием на экспрессию генов, регулируемых NF- κ B-сигналингом, вследствие чего замедлялось прогрессирование эмфиземы [31]. Возможный механизм противовоспалительного эффекта целекоксиба посредством предотвращения активации NF- κ B-сигналинга и экспрессии NF- κ B-регулируемых генов, к числу которых относятся HIF-1 α и COX-2, представлен на рис. 2.

Итак, целекоксиб является блокатором NF- κ B-сигнального пути. В цитоплазме NF- κ B находится

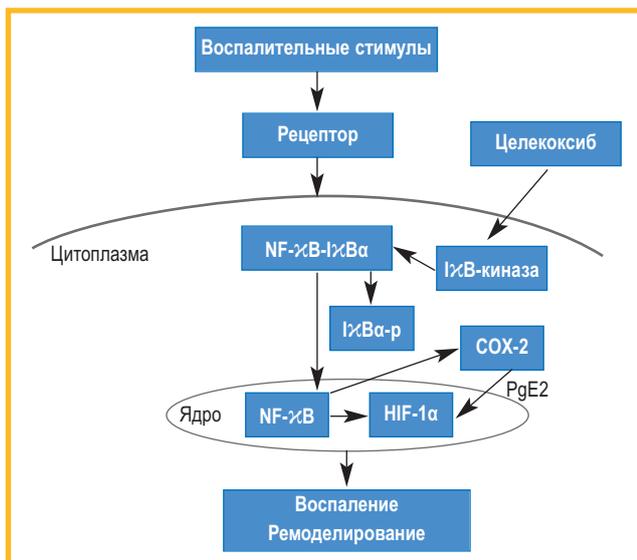


Рис. 2. Модель хронической обструктивной болезни легких (90 дней воздействия NO₂) + целекоксиб: нормальное строение бронхиального эпителия. Инфильтрация стенок альвеол единичными лимфоцитами
Примечание: NF-κB (nuclear factor kappa-lightchain-enhancer of activated B-cells) – транскрипционный ядерный фактор-κB; IκBα – ингибиторный белок; COX-2 – циклооксигеназа-2; PgE2 – простагландин E2; HIF-1α – гипоксия-индуцибельный фактор-1α.
Figure 2. A model of chronic obstructive pulmonary disease (90 days of NO₂ exposure + celecoxib). Normal bronchial epithelium. Alveolar walls are scarcely infiltrated by lymphocytes

в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκBα. Под влиянием воспалительного стимула происходит фосфорилирование IκBα (IκBα-p) специфической IκB-киназой с последующей деградацией ингибиторного белка убиквитин-протеасомной системой. Свободный NF-κB поступает в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов, в данном случае HIF-1α и COX-2. При ингибировании IκB-киназы (–), опосредованном целекоксибом, блокируется транскрипционная активность NF-κB и последующая экспрессия генов, а также продукция белков HIF-1α и COX-2.

Заключение

По результатам проведенного исследования впервые заявлено о тесной функциональной и взаимно регуляторной связи системы гипоксического сигналинга и провоспалительного COX-2-опосредованного пути, реализующейся в процессе формирования модели ХОБЛ. Применение селективного ингибитора COX-2 целекоксиба сопровождалось уменьшением содержания в бронхоальвеолярном пространстве COX-2, HIF-1α и провоспалительного цитокина IL-17, а также нормализацией цитологического профиля БАЛЖ, что свидетельствовало о снижении активности гипоксического сигналинга и воспалительного процесса. Нормализация уровня IL-17 в БАЛЖ крыс, получавших целекоксиб, могло способствовать восстановлению нарушенной в процессе формирования модели ХОБЛ внеклеточной IL-17-зависимой сигнализации. Значительное повышение секреции SP-D можно рассматривать как следствие восстановления морфологической струк-

туры бронхоальвеолярного эпителия, являющейся основой его функциональной полноценности и барьерной целостности.

Результаты данного исследования могут стать основой нового подхода к патогенетическому лечению ХОБЛ, при котором превентивное ингибирование транскрипционного генного регулятора гипоксического сигналинга HIF-1α посредством блокирования COX-2 позволит предотвратить прогрессирование воспаления и аномальное ремоделирование дыхательных путей и легочной ткани.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest. The study was not supported.

Литература

1. Clerici C., Planès C. Gene regulation in the adaptive process to hypoxia in lung epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009; 296 (3): 267–274. DOI: 10.1152/ajplung.90528.2008.
2. Rey S., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. *Cardiovasc. Res.* 2010; 86 (2): 236–242. DOI: 10.1093/cvr/cvq045.
3. Lee S.H., Lee S.H., Kim C.H. et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1α in lung tissue of patients with chronic bronchitis. *Clin. Biochem.* 2014; 47 (7-8): 552–559. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.01.012.
4. Hoenderdos K., Lodge K.M., Hirs R.A. et al. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury. *Thorax.* 2016; 71 (11): 1030–1038. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207604.
5. Polke M., Seiler F., Lepper P.M. et al. Hypoxia and the hypoxia-regulated transcription factor HIF-1α suppress the host defence of airway epithelial cells. *J. Innate Immun.* 2017; 23 (4): 373–380. DOI: 10.1177/1753425917698032.
6. Ito Y., Ahmad A., Kewley E. et al. Hypoxia-inducible factor regulates expression of surfactant protein in alveolar type II cells in vitro. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45 (5): 938–945. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0052OC.
7. Zhong H., Willard M., Simons J. NS398 reduces hypoxia-inducible factor (HIF)-1α and HIF-1 activity: multiple-level effects involving cyclooxygenase-2 dependent and independent mechanisms. *Int. J. Cancer.* 2004; 112 (4): 585–595. DOI: 10.1002/ijc.20438.
8. Bruning U., Fitzpatrick S.F., Frank T. et al. NFκB and HIF display synergistic behaviour during hypoxic inflammation. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012; 69 (8): 1319–1329. DOI: 10.1007/s00018-011-0876-2.
9. Лебедева Е.С., Кузубова Н.А., Данилов Л.Н. и др. Воспроизведение в эксперименте хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012; 152 (5): 659–663. DOI: 10.1007/s10517-012-1601-3.
10. Gao W., Li L., Wang Y. et al. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology.* 2015; 20 (5): 722–729. DOI: 10.1111/resp.12542.
11. Yanagisawa H., Hashimoto M., Minagawa S. et al. Role of IL-17A in murine models of COPD airway disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2017; 312 (1): 122–130. DOI: 10.1152/ajplung.00301.2016.

12. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Сурфактантный белок D в норме и при заболеваниях легких. *Российский медицинский журнал*. 2012; (1): 50–55.
13. Levänen B., Glader P., Dahlén B. et al. Impact of tobacco smoking on cytokine signaling via interleukin-17A in the peripheral airways. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2109–2116. DOI: 10.2147/COPD.S99900.
14. Pappu R., Rutz S., Ouyang W. Regulation of epithelial immunity by IL-17 family cytokines. *Trends Immunol.* 2012; 33 (7): 343–349. DOI: 10.1016/j.it.2012.02.008.
15. Duan M.C., Zhang J.Q., Liang Y. et al. Infiltration of IL-17-producing T cells and Treg cells in a mouse model of smoke-induced emphysema. *Inflammation*. 2016; 39 (4): 1334–1344. DOI: 10.1007/s10753-016-0365-8.
16. Yadava K., Bollyky P., Lawson M.A. The formation and function of tertiary lymphoid follicles in chronic pulmonary inflammation. *Immunology*. 2016; 149 (3): 262–269. DOI: 10.1111/imm.12649.
17. Chen X., Cao J., Chen B.Y. [Interleukin-17 expression and clinical significance in the lung tissue of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016; 96 (26): 2086–2090. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.010 (in Chinese).
18. Roos A.B., Sethi S., Nikota J. et al. IL-17A and the promotion of neutrophilia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (4): 428–437. DOI: 10.1164/rccm.201409-1689OC.
19. Zhang M., Fei X., Zhang G.Q. et al. Role of neutralizing anti-murine interleukin-17A monoclonal antibody on chronic ozone-induced airway inflammation in mice. *Biomed. Pharmacother.* 2016; 83: 247–256. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.06.041.
20. Xu F., Xu Z., Zhang R. et al. Nontypeable Haemophilus influenzae induces COX-2 and PGE2 expression in lung epithelial cells via activation of p38 MAPK and NF- κ B. *Respir. Res.* 2008; 9: 16. DOI: 10.1186/1465-9921-9-16.
21. Zago M., Rico de Souza A., Hecht E. et al. The NF- κ B family member RelB regulates microRNA miR-146a to suppress cigarette smoke-induced COX-2 protein expression in lung fibroblasts. *Toxicol. Lett.* 2014; 226 (2): 107–116. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.01.020.
22. Gu W., Song L., Li X.M. et al. Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down-regulation of cyclooxygenase-2 via p38 and ERK MAPK pathways. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8733. DOI: 10.1038/srep08733.
23. Sheridan J.A., Zago M., Nair P. et al. Decreased expression of the NF- κ B family member RelB in lung fibroblasts from smokers with and without COPD potentiates cigarette smoke-induced COX-2 expression. *Respir. Res.* 2015; 16: 54. DOI: 10.1186/s12931-015-0214-6.
24. He X.Y., Shi X.Y., Yuan H.B. et al. Propofol attenuates hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial type II cells through down-regulating hypoxia-inducible factor-1 α . *Injury*. 2012; 43 (3): 279–283. DOI: 10.1016/j.injury.2011.05.037.
25. Jiang H., Zhu Y.S., Xu H. et al. Inflammatory stimulation and hypoxia cooperatively activate HIF-1 α in bronchial epithelial cells: involvement of PI3K and NF- κ B. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (5): 660–669. DOI: 10.1152/ajplung.00394.2009.
26. Lu D., Li N., Yao X., Zhou L. Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2017; 17 (1): 47–53. DOI: 10.17305/bjbm.2016.1579.
27. Huang M., Wang L., Chen J. et al. Regulation of COX-2 expression and epithelial-to-mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor-1 α is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients post TACE surgery. *Int. J. Oncol.* 2016; 48 (5): 2144–2154. DOI: 10.3892/ijo.2016.3421.
28. Eurlings I.M., Reynaert N.L., van den Beucken T. et al. Cigarette smoke extract induces a phenotypic shift in epithelial cells; involvement of HIF1 α in mesenchymal transition. *PLoS One*. 2014; 9 (10): e107757. DOI: 10.1371/journal.pone.0107757.
29. Li H., Wu Q., Xu L. et al. Increased oxidative stress and disrupted small intestinal tight junctions in cigarette smoke-exposed rats. *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (6): 4639–4644. DOI: 10.3892/mmr.2015.3234.
30. Liu X.H., Kirschenbaum A., Lu M. et al. Prostaglandin E2 induces hypoxia-inducible factor-1 α stabilization and nuclear localization in a human prostate cancer cell line. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (51): 50081–50086. DOI: 10.1074/jbc.M201095200.
31. Roh G.S., Yi C.O., Cho Y.J. et al. Anti-inflammatory effects of celecoxib in rat lungs with smoke-induced emphysema. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299 (2): 184–191. DOI: 10.1152/ajplung.00303.2009.

Поступила 16.04.18

References

1. Clerici C., Planès C. Gene regulation in the adaptive process to hypoxia in lung epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009; 296 (3): 267–274. DOI: 10.1152/ajplung.90528.2008.
2. Rey S., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. *Cardiovasc. Res.* 2010; 86 (2): 236–242. DOI: 10.1093/cvr/cvq045.
3. Lee S.H., Lee S.H., Kim C.H. et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1 α in lung tissue of patients with chronic bronchitis. *Clin. Biochem.* 2014; 47 (7-8): 552–559. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.01.012.
4. Hoenderdos K., Lodge K.M., Hirs R.A. et al. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury. *Thorax*. 2016; 71 (11): 1030–1038. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207604.
5. Polke M., Seiler F., Lepper P.M. et al. Hypoxia and the hypoxia-regulated transcription factor HIF-1 α suppress the host defence of airway epithelial cells. *J. Innate Immun.* 2017; 23 (4): 373–380. DOI: 10.1177/1753425917698032.
6. Ito Y., Ahmad A., Kewley E. et al. Hypoxia-inducible factor regulates expression of surfactant protein in alveolar type II cells in vitro. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45 (5): 938–945. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0052OC.
7. Zhong H., Willard M., Simons J. NS398 reduces hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-1 activity: multiple-level effects involving cyclooxygenase-2 dependent and independent mechanisms. *Int. J. Cancer*. 2004; 112 (4): 585–595. DOI: 10.1002/ijc.20438.
8. Bruning U., Fitzpatrick S.F., Frank T. et al. NF κ B and HIF display synergistic behaviour during hypoxic inflammation. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012; 69 (8): 1319–1329. DOI: 10.1007/s00018-011-0876-2.
9. Lebedeva E.S., Kuzubova N.A., Danilov L.N. et al. An experimental model of chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 152 (5): 659–663 DOI: 10.1007/s10517-012-1601-3 (in Russian).

10. Gao W., Li L., Wang Y. et al. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology*. 2015; 20 (5): 722–729. DOI: 10.1111/resp.12542.
11. Yanagisawa H., Hashimoto M., Minagawa S. et al. Role of IL-17A in murine models of COPD airway disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017; 312 (1): 122–130. DOI: 10.1152/ajplung.00301.2016.
12. Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Surfactant protein D in health and in lung diseases. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; (1): 50–55 (in Russian).
13. Levänen B., Glader P., Dahlén B. et al. Impact of tobacco smoking on cytokine signaling via interleukin-17A in the peripheral airways. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2109–2116. DOI: 10.2147/COPD.S99900.
14. Pappu R., Rutz S., Ouyang W. Regulation of epithelial immunity by IL-17 family cytokines. *Trends Immunol.* 2012; 33 (7): 343–349. DOI: 10.1016/j.it.2012.02.008.
15. Duan M.C., Zhang J.Q., Liang Y. et al. Infiltration of IL-17-producing T cells and Treg cells in a mouse model of smoke-induced emphysema. *Inflammation*. 2016; 39 (4): 1334–1344. DOI: 10.1007/s10753-016-0365-8.
16. Yadava K., Bollyky P., Lawson M.A. The formation and function of tertiary lymphoid follicles in chronic pulmonary inflammation. *Immunology*. 2016; 149 (3): 262–269. DOI: 10.1111/imm.12649.
17. Chen X., Cao J., Chen B.Y. [Interleukin-17 expression and clinical significance in the lung tissue of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016; 96 (26): 2086–2090. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.010 (in Chinese).
18. Roos A.B., Sethi S., Nikota J. et al. IL-17A and the promotion of neutrophilia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (4): 428–437. DOI: 10.1164/rccm.201409-1689OC.
19. Zhang M., Fei X., Zhang G.Q. et al. Role of neutralizing anti-murine interleukin-17A monoclonal antibody on chronic ozone-induced airway inflammation in mice. *Biomed. Pharmacother.* 2016; 83: 247–256. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.06.041.
20. Xu F., Xu Z., Zhang R. et al. Nontypeable Haemophilus influenzae induces COX-2 and PGE2 expression in lung epithelial cells via activation of p38 MAPK and NF-kappa B. *Respir. Res.* 2008; 9: 16. DOI: 10.1186/1465-9921-9-16.
21. Zago M., Rico de Souza A., Hecht E. et al. The NF- κ B family member RelB regulates microRNA miR-146a to suppress cigarette smoke-induced COX-2 protein expression in lung fibroblasts. *Toxicol. Lett.* 2014; 226 (2): 107–116. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.01.020.
22. Gu W., Song L., Li X.M. et al. Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down-regulation of cyclooxygenase-2 via p38 and ERK MAPK pathways. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8733. DOI: 10.1038/srep08733.
23. Sheridan J.A., Zago M., Nair P. et al. Decreased expression of the NF- κ B family member RelB in lung fibroblasts from Smokers with and without COPD potentiates cigarette smoke-induced COX-2 expression. *Respir. Res.* 2015; 16: 54. DOI: 10.1186/s12931-015-0214-6.
24. He X.Y., Shi X.Y., Yuan H.B. et al. Propofol attenuates hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial type II cells through down-regulating hypoxia-inducible factor-1 α . *Injury*. 2012; 43 (3): 279–283. DOI: 10.1016/j.injury.2011.05.037.
25. Jiang H., Zhu Y.S., Xu H. et al. Inflammatory stimulation and hypoxia cooperatively activate HIF-1 α in bronchial epithelial cells: involvement of PI3K and NF- κ B. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (5): 660–669. DOI: 10.1152/ajplung.00394.2009.
26. Lu D., Li N., Yao X., Zhou L. Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2017; 17 (1): 47–53. DOI: 10.17305/bjbm.2016.1579.
27. Huang M., Wang L., Chen J. et al. Regulation of COX-2 expression and epithelial-to-mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor-1 α is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients post TACE surgery. *Int. J. Oncol.* 2016; 48 (5): 2144–2154. DOI: 10.3892/ijo.2016.3421.
28. Eurlings I.M., Reynaert N.L., van den Beucken T. et al. Cigarette smoke extract induces a phenotypic shift in epithelial cells; involvement of HIF1 α in mesenchymal transition. *PLoS One*. 2014; 9 (10): e107757. DOI: 10.1371/journal.pone.0107757.
29. Li H., Wu Q., Xu L. et al. Increased oxidative stress and disrupted small intestinal tight junctions in cigarette smoke-exposed rats. *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (6): 4639–4644. DOI: 10.3892/mmr.2015.3234.
30. Liu X.H., Kirschenbaum A., Lu M. et al. Prostaglandin E2 induces hypoxia-inducible factor-1 α stabilization and nuclear localization in a human prostate cancer cell line. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (51): 50081–50086. DOI: 10.1074/jbc.M201095200.
31. Roh G.S., Yi C.O., Cho Y.J. et al. Anti-inflammatory effects of celecoxib in rat lungs with smoke-induced emphysema. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299 (2): 184–191. DOI: 10.1152/ajplung.00303.2009.

Received April 16, 2018

Влияние адьювантного применения ацетазоламида с неинвазивной вентиляцией легких у больных с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких

А.К.Со¹, Г.С.Нуралиева^{2,3}, С.Н.Авдеев^{2,3}, А.Г.Чучалин¹

- 1 – 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;
- 2 – 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;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Со Аунг Кьяв – 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

Нуралиева Галия Сериковна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.ru

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

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Резюме

При широком использовании неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) улучшаются исходы лечения лиц с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью (ОДН) за счет снижения потребности в интубации трахеи. При обострении ХОБЛ часто развиваются смешанные нарушения кислотно-щелочного состояния, такие как сочетание респираторного ацидоза и метаболического алкалоза. Не исключено, что коррекция метаболического алкалоза, например с помощью препарата ацетазоламид (АЦЕТ), также может сыграть положительную роль. Однако клинических данных по оценке применения АЦЕТ при НВЛ у больных с обострением ХОБЛ крайне мало. **Целью** исследования явилась оценка эффективности краткосрочного лечения АЦЕТ у больных с обострением ХОБЛ и гиперкапнической ОДН, получающих НВЛ. **Материалы и методы.** В проспективном исследовании «случай–контроль» принимали участие пациенты ($n = 20$), соответствовавшие критериям включения. Перед включением больных в исследование регистрировались клинические признаки, индекс коморбидности Чарлсона, показатели клинической оценки тяжести состояния по шкале APACHE II, газового состава артериальной крови (ГАК) и уровень электролитов сыворотки крови. Пациенты группы «случай» получали АЦЕТ 500 мг в день в течение 3 дней; их показатели сравнивались с таковыми в контрольной группе, в которой АЦЕТ не применялся. Ежедневно регистрировались и сравнивались клинические параметры, показатели ГАК и уровень электролитов сыворотки крови, потенциальные побочные эффекты и продолжительность пребывания в стационаре. **Результаты.** Между 2 группами никаких существенных различий в отношении исходных характеристик, сопутствующих заболеваний и приема препаратов не отмечено. Средняя продолжительность пребывания в стационаре была значительно меньше в группе АЦЕТ. По результатам внутрigrуппового анализа показано значительное улучшение клинических параметров и всех показателей ГАК в обеих группах, начиная с 1-го дня. По результатам межгруппового анализа в группе АЦЕТ отмечены статистически значимые улучшения показателей систолического артериального давления, частоты дыхательных движений и насыщения артериальной крови кислородом на 4-й день; на 3-й день выявлено значительное снижение парциального давления углекислого газа в артериальной крови, pH и содержания бикарбоната в плазме крови. Никаких побочных эффектов в обеих группах не отмечено. **Заключение.** Адьювантное применение АЦЕТ с НВЛ представляется эффективным, предотвращает алкалоз после НВЛ и способствует сокращению времени пребывания в стационаре при обострении ХОБЛ и смешанных метаболических нарушениях – респираторном ацидозе и метаболическом алкалозе.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, неинвазивная вентиляция легких, острая дыхательная недостаточность, метаболический алкалоз.

Для цитирования: Со А.К., Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Влияние адьювантного применения ацетазоламида с неинвазивной вентиляцией легких у больных с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 177–184. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-177-184

Adjuvant acetazolamide in patients with acute severe exacerbation of COPD and noninvasive ventilation

Aung Kyaw Soe¹, Galiya S. Nuralieva^{2,3}, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Aleksandr G. Chuchalin¹

- 1 – N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 2 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 3 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Aung Kyaw Soe, Postgraduate student, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (926) 437-32-63; e-mail: dr.aksoe2010@gmail.com
Galiya S. Nuralieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Senior Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.ru
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
Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Abstract

The aim of the study was to investigate an efficacy of short-term treatment with acetazolamide (ACET) in patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD) and noninvasive ventilation (NIV). **Methods.** This was a prospective case-control study. The study involved 20 patients. Inclusion criteria were as follows: AECOPD; $pH > 7.33$; $PaCO_2 > 48$ mmHg; $HCO_3^- > 26$ mmol/L; and treatment with NIV. Clinical characteristics, Charlson comorbidity index, APACHE II score, arterial blood gases, and serum electrolytes were recorded before inclusion. Patients were defined as cases when they had received ACET (500 mg per day) for 3 days; they were compared to a matched control group who did not receive ACET. Clinical parameters, arterial blood gases, serum electrolytes, potential adverse effects, and length of hospital stay were monitored daily. **Results.** No significant differences in baseline characteristics, comorbidities, or concomitant drugs used were found between the groups. Mean duration of hospital stay was significantly shorter in the ACET group (16.2 ± 8.4 days vs 19.1 ± 2.8 days; $p = 0.023$). An iIntra-group analysis showed a significant improvement in clinical and arterial blood gas parameters in both groups already in the first day of the treatment. In the ACET group, systolic blood pressure (SBP), respiratory rate (RR), and SpO_2 significantly improved at day 4 (112.5 ± 4.9 mmHg vs 125 ± 7.1 mmHg ($p = 0.001$); 15.2 ± 1.1 min⁻¹ vs 17.1 ± 0.9 min⁻¹ ($p = 0.001$) and $94.7 \pm 1.1\%$ vs $92.3 \pm 0.8\%$ ($p = 0.0001$), respectively). There was a significant decrease in $PaCO_2$, pH and HCO_3^- at day 3 (48 ± 3.8 mmHg vs 52.4 ± 5.3 mmHg ($p = 0.0288$); 7.374 ± 0.4 vs 7.502 ± 0.17 ($p = 0.0015$) and 26.4 ± 2.8 mmol/L vs 36.9 ± 4.1 mmol/L ($p = 0.00001$), respectively) and day 4 (44 ± 2.4 mmHg vs 48.4 ± 4.6 mmHg ($p = 0.0115$); 7.387 ± 0.02 vs 7.480 ± 0.02 ($p = 0.00001$) and 24.2 ± 2.1 mmol/L vs 35.6 ± 3.0 mmol/L ($p = 0.00001$), respectively) in the ACET group. No adverse events were recorded in both groups. **Conclusions.** ACET adjuvant to NIV appears to be effective and could prevent post-NIV alkalosis occurrence and could reduce the length of hospital stay in patients with AECOPD and mixed metabolic disorders (respiratory acidosis and metabolic alkalosis).

Key words: acute exacerbation of COPD, noninvasive ventilation, respiratory failure, metabolic alkalosis.

For citation: Soe A.K., Nuralieva G.S., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Adjuvant acetazolamide in patients with acute severe exacerbation of COPD and noninvasive ventilation. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 177–184 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-177-184

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смерти в мире [1]. Естественное течение заболевания отмечено обострениями, которые оказывают влияние на прогноз у пациентов с ХОБЛ [2]. Обострение ХОБЛ является причиной внутрибольничной летальности в 8–32 % случаев [3, 4]. Особенно неблагоприятен прогноз при хронической гиперкапнии и гипоксии, ожидаемая продолжительность жизни составляет ≤ 3 лет [5]. В настоящее время широкое использование неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) позволило улучшать исходы обострения ХОБЛ с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью (ОДН) за счет снижения потребности в интубации трахеи [6].

Основные нарушения кислотно-щелочного состояния (КЩС) у больных с ХОБЛ во время обострения – это респираторный ацидоз и метаболический алкалоз. Метаболический алкалоз возникает, когда концентрация H^+ в интерстициальном пространстве снижается на фоне повышенного содержания бикарбоната в плазме крови (HCO_3^-) [7]. В случае метаболического алкалоза у больных с обострением ХОБЛ могут снизиться активность дыхательного центра и сердечный выброс [8, 9]. Несмотря на то, что у больных с обострением ХОБЛ отмечается улучшение общего прогноза, уровень смертности из-за нарушений КЩС все-таки остается высоким; обострение ХОБЛ оказывает также влияние и на результаты лечения [10].

Метаболический алкалоз приводит к длительной гиповентиляции и появлению смешанного наруше-

ния КЩС, что может вызвать трудности при отлучении от искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [11]. По результатам Кохрейновского обзора (2010) о клиническом применении ацетазоламида (АЦЕТ) у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ ($n = 84$), нуждающихся в инвазивной механической вентиляции, показано, что АЦЕТ может привести к небольшому увеличению парциального давления кислорода (PaO_2) и снижению парциального давления углекислого газа ($PaCO_2$) в артериальной крови [12]. Имеется только 1 исследование, в котором оценивается влияние АЦЕТ на больных с обострением ХОБЛ во время НВЛ [13]. Клинических данных об использовании АЦЕТ у больных с обострением ХОБЛ и смешанными нарушениями КЩС на фоне НВЛ крайне мало.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности краткосрочного лечения АЦЕТ у больных с обострением ХОБЛ при сочетании респираторного ацидоза и метаболического алкалоза, получающих НВЛ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В течение 6 мес. (с сентября 2017 г. по февраль 2018 г.) в университетской клинике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И.Пирого-

ва» Минздрава России) проведено наблюдательное исследование «случай–контроль». Критерием включения пациентов в исследование являлись обострение ХОБЛ, клинически определяемое по наличию ≥ 2 следующих признаков и симптомов: нарастание одышки, усиление кашля, увеличение количества или гнойности мокроты, признаки ОДН, требующей НВЛ в течение первых 24 ч после госпитализации. Таким образом, в исследование были включены пациенты с обострением ХОБЛ и признаками ОДН со смешанными нарушениями КЩС – респираторным ацидозом и метаболическим алкалозом ($\text{PaCO}_2 > 48$ мм рт. ст.; $\text{pH} > 7,33$; $\text{HCO}_3^- > 26$ ммоль / л).

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом; от всех пациентов перед включением в исследование получено письменное информированное согласие. При поступлении в стационар оценивались клинические характеристики больных, такие как индекс коморбидности Чарлсона [14], тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II [15], газовой состав артериальной крови (ГАК) и электролиты сыворотки крови. Больные группы «случай» получали АЦЕТ (500 мг в день) в течение 3 дней; полученные показатели сравнивались с таковыми в контрольной группе, в которой терапия АЦЕТ не проводилась.

На момент госпитализации в клинику ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И.Пирогова» Минздрава России пациенты были сопоставимы по возрасту и спирометрическим параметрам (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); соотношение $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$), параметры ГАК (pH , PaO_2 , PaCO_2 , соотношение PaO_2 и фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2); насыщение кислородом артериальной крови (SaO_2) и электролитов (Na^+ , K^+ и HCO_3^-)). Тяжесть заболевания, рассчитанная в течение первых 24 ч после поступления, оценивалась по шкале АРАСНЕ II.

Все пациенты получали стандартное лечение обострения ХОБЛ в соответствии с рекомендациями Международной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2017*) – ингаляционные бронхолитические препараты, системные глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон 20–40 мг в день), проводилась также эмпирическая антибактериальная терапия в соответствии с местной бактериальной устойчивостью и сопутствующими заболеваниями [16]. Клинические параметры, значения ГАК, показатели электролитов сыворотки, потенциальные побочные эффекты контролировались ежедневно в течение 5 дней и затем сравнивались между двумя группами. Также между двумя группами проводилось сравнение всех стратегий лечения (применение бронходилататоров, антибактериальных препаратов, диуретиков, способов вентиляции).

Неинвазивная вентиляция. Больные обеих групп получали неинвазивную респираторную поддержку

с помощью аппарата *Vivo 30 Bi-Level Ventilator* (BREAS, Швеция). Вначале устанавливалось постоянное положительное давление во время вдоха (IPAP) и выдоха (EPAP) (14 и 4–5 см вод. ст. соответственно). Затем IPAP увеличивалась на 2–5 см вод. ст. каждые 10 мин до стандартного максимального давления 20–25 см вод. ст. до тех пор, пока не достигались терапевтический ответ или порог переносимости пациента. За время нахождения в стационаре все пациенты получали НВЛ в течение как минимум 24 ч в сутки. Для каждого пациента использовалась ороназальная маска; для поддержания целевого значения $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ назначалась дополнительная кислородотерапия через контур.

Забор крови для определения газового состава артериальной крови. Забор крови производился с помощью автоматически наполняющихся шприцев PICO 70® (*Radiometer*, Дания) из лучевой артерии не позднее чем через 15 мин после прекращения оксигенотерапии; анализ проводился с помощью анализатора крови RAPIDLab® 1200 Systems (*Siemens*, Германия) за 30 мин до ежедневного назначения АЦЕТ.

Назначение ацетазоламида. При включении в исследование пациенты получали разовую дозу АЦЕТ (500 мг перорально) (*Diacarb*®, *Polpharma*, Польша). Затем назначение АЦЕТ (500 мг в день перорально) контролировалось в соответствии с результатами ГАК ежедневно в 09.00 утром. Прием АЦЕТ прекращался через 3 дня или при полном регрессировании метаболического алкалоза (бикарбонат натрия < 22 ммоль / л) или явлении декомпенсированного ацидоза (артериальный $\text{pH} < 7,33$).

Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica 10 StatSoft*®. Сравнение исходных характеристик 2 групп проводилось при необходимости при использовании критерия χ^2 или точного теста Фишера. Непрерывные переменные выражались как среднее $\pm SD$, а подгруппы сравнивались по критериям Стьюдента или Манна–Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики больных. В течение 6 мес. (с сентября 2017 по февраль 2018 г.) в пульмонологическом отделении клиники ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И.Пирогова» Минздрава России у пациентов с ОДН ($n = 55$) проводилась НВЛ. В исследование включены больные ($n = 20$: 3 (15%) – женщины; средний возраст ($\pm SD$) – $65,8 \pm 9,2$ года) с выявленными смешанными нарушениями КЩС для краткосрочного лечения с помощью АЦЕТ ($n = 10$); результаты сопоставлялись попарно с контрольной группой ($n = 10$). Причиной ОДН у 47 пациентов явилось обострение ХОБЛ.

Исходные характеристики, спирометрические данные и сопутствующие заболевания всех включенных в исследование пациентов в сравнении приведены в табл. 1. При поступлении в стационар основные характеристики, спирометрические данные и сопут-

ствующие заболевания в обеих группах были одинаковыми. Также сравнение параметров ГАК (рН; PaO₂ / FiO₂; PaO₂; PaCO₂ и бикарбоната) существенной разницы не показано (табл. 2). У всех госпитализированных проводилась НВЛ (среднее IPAP / EPAP – 25 ± 3 / 6 ± 1 см вод. ст.). До поступления в стационар ни один из пациентов не получал диуретики. При терапии бронходилататорами, ГКС, антибактериальными препаратами и петлевыми диуретиками различий не отмечено.

Влияние ацетазоламида на клинические показатели. По результатам внутригруппового анализа показано значительное улучшение клинических параметров (частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений (ЧДД), систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление, SpO₂) в обеих группах, начиная уже с 1-го дня. По результатам межгруппового анализа в группе АЦЕТ отмечены статистически значимые улучшения САД, ЧДД и SpO₂ на 4-й день (112,5 ± 4,9 мм рт. ст. vs 125 ± 7,1 мм рт. ст. (*p* = 0,001); 15,2 ± 1,1 мин⁻¹ vs 17,1 ± 0,9 мин⁻¹ (*p* = 0,001) и 94,7 ± 1,1 % vs 92,3 ± 0,8 % (*p* = 0,0001) соответственно).

Влияние ацетазоламида на параметры ГАК. По результатам внутригруппового анализа в обеих группах также показано значительное улучшение параметров ГАК (PaCO₂, PaO₂ и PaO₂ / FiO₂), начиная с 1-го дня.

Значительное снижение рН в группе АЦЕТ началось с 3-го дня, но со 2-го дня стало подниматься и в контрольной группе, что привело к пост-НВЛ метаболическому алкалозу. Несмотря на то, что в группе АЦЕТ уровень HCO₃⁻ значительно снижались с 1-го дня, существенных изменений того же показателя в контрольной группе не наблюдалось.

Во время межгруппового анализа в группе АЦЕТ установлены статистически значимые улучшения PaCO₂, рН и HCO₃⁻ на 3-й (48 ± 3,8 мм рт. ст. vs 52,4 ± 5,3 мм рт. ст. (*p* = 0,0288), 7,374 ± 0,4 vs 7,502 ± 0,17 (*p* = 0,0015) и 26,4 ± 2,8 ммоль / л vs 36,9 ± 4,1 ммоль / л (*p* = 0,00001) соответственно) и 4-й день (44 ± 2,4 мм рт. ст. vs 48,4 ± 4,6 мм рт. ст. (*p* = 0,0115)); 7,387 ± 0,02 vs 7,480 ± 0,02 (*p* = 0,00001) и 24,2 ± 2,1 ммоль / л vs 35,6 ± 3,0 ммоль / л (*p* = 0,00001) соответственно), однако различий показателей PaO₂ или PaO₂ / FiO₂ (*p* > 0,05) не выявлено (рис. 1–3). Между группами не отмечено значительной разницы в электролитах (Na⁺, K⁺, Cl⁻), но в группе АЦЕТ отмечена тенденция к снижению уровня калия.

Влияние ацетазоламида на продолжительность пребывания в клинике. Среди вторичных результатов продолжительность пребывания в клинике (длительность НВЛ) была значительно меньше в группе АЦЕТ по сравнению с контрольной группой (16,2 ± 8,4 дня vs 19,1 ± 2,8 дня; *p* = 0,023).

К настоящему времени проведено лишь небольшое число клинических исследований, посвящен-

Таблица 1
*Сравнение основных характеристик, спирометрических данных и сопутствующих патологий при поступлении**

Table 1
*A comparison of clinical signs, lung function and comorbidity at admission**

Параметры	Случай, n = 10	Контроль, n = 10
Основная характеристика		
Возраст, годы	63,00 ± 9,88	68,70 ± 7,82
Женщины, n (%)	1 (10)	2 (20)
Рост, см	170,20 ± 3,79	173,00 ± 6,27
Масса тела, кг	78,60 ± 9,16	81,10 ± 13,04
Индекс массы тела, кг / м ²	26,70 ± 3,53	26,90 ± 4,09
Индекс курения, пачко-лет	44,0 ± 15,6	41,0 ± 11,0
Спирометрия		
ОФВ ₁ , л	0,84 ± 0,19	0,87 ± 0,18
ОФВ ₁ , %	28,70 ± 9,63	29,50 ± 6,46
ФЖЕЛ, л	1,86 ± 0,50	1,74 ± 0,46
ФЖЕЛ, %	50,1 ± 13,1	45,90 ± 13,99
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	47,36 ± 12,25	51,55 ± 9,84
Коморбидные состояния		
Индекс коморбидности Чарлсона	5,50 ± 2,55	5,80 ± 1,75
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	8 (80)	9 (90)
Гипертония, n (%)	10 (100)	9 (90)
Язвенная болезнь, n (%)	5 (50)	3 (30)
Желчекаменная болезнь, n (%)	5 (50)	3 (30)
Цереброваскулярные заболевания, транзиторные ишемические атаки, n (%)	4 (40)	2 (20)

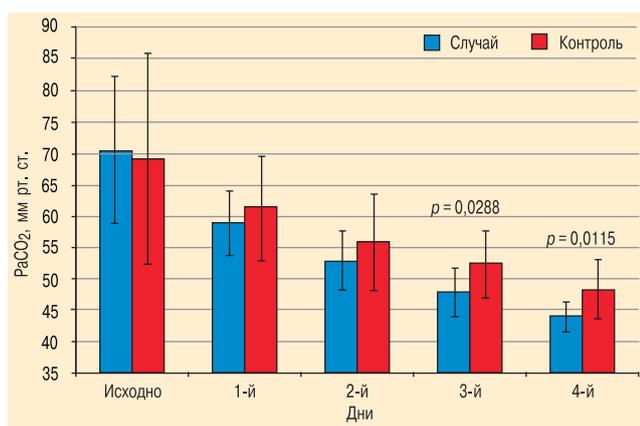
Примечание: * – *p* > 0,05 (различия статистически недостоверны); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.
Note. *, the difference is not statistically significant (*p* > 0.05).

Таблица 2
*Основные лабораторные, инструментальные исследования и газовой состав крови при поступлении**

Table 2
*Main laboratory parameters and blood gases at admission**

Параметры	Случай, n = 10	Контроль, n = 10
СДЛА, мм рт. ст.	45,90 ± 14,36	46,4 ± 19,4
Мочевина, ммоль / л	7,3 ± 4,3	8,63 ± 3,97
Креатинин, мкмоль/л	101,2 ± 45,2	101,70 ± 18,42
Шкала АРАСНЕ II, баллы	18,0 ± 2,9	15,80 ± 1,14
ГАК и электролиты		
рН	7,339 ± 0,040	7,343 ± 0,030
PaO ₂ , мм рт. ст.	47,7 ± 4,7	50,8 ± 6,4
PaO ₂ / FiO ₂	178,3 ± 11,5	178,9 ± 14,6
PaCO ₂ , мм рт. ст.	70,5 ± 11,9	69,1 ± 16,6
HCO ₃ ⁻ , ммоль / л	35,80 ± 4,34	35,8 ± 6,8
Na ⁺ , ммоль / л	140,4 ± 4,9	139,3 ± 5,2
K ⁺ , ммоль / л	4,29 ± 0,40	4,28 ± 0,56
Cl ⁻ , ммоль / л	97,2 ± 3,8	96,6 ± 7,8

Примечание: * – *p* > 0,05 (различия статистически недостоверны); СДЛА – среднее давление в легочной артерии; ГАР – газовой состав артериальной крови; PaO₂ – парциальное давление кислорода, PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; FiO₂ – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; HCO₃⁻ – содержание бикарбоната в плазме крови.
Note. *, the difference is not statistically significant (*p* > 0.05).

Рис. 1. Динамическое изменение PaCO₂

Примечание: PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови.

Figure 1. Change in PaCO₂

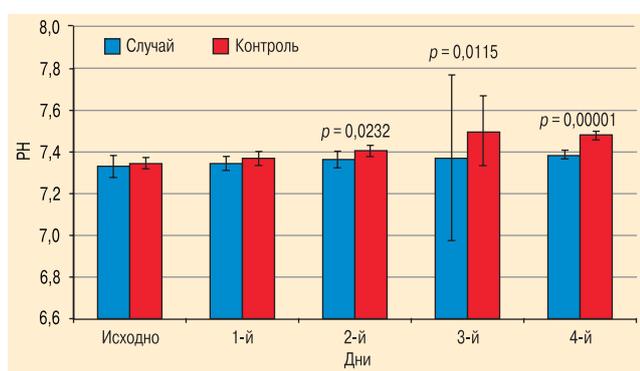
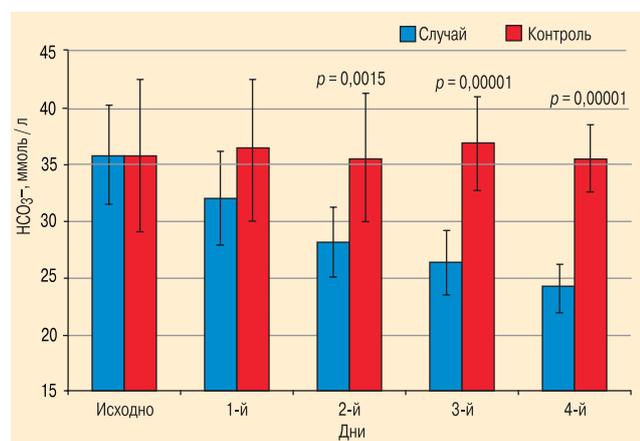


Рис. 2. Динамическое изменение pH

Figure 2. Change in pH

Рис. 3. Динамическое изменение HCO₃⁻

Примечание: HCO₃⁻ – содержание бикарбоната в плазме крови.

Figure 3. Change in HCO₃⁻

Note. HCO₃⁻: plasma level of bicarbonates.

ных нарушениям КЩС у пациентов с ХОБЛ, но есть данные о том, что у примерно 1/3 таких больных отмечаются комбинированные нарушения, среди которых наиболее часто встречается смешанный респираторный ацидоз с метаболическим алкалозом [17]. Наличие смешанного нарушения КЩС не только усложняет клиническую картину и патофизиологию заболевания, но и создает трудности в диагностике и лечении [18].

Предложен также ступенчатый подход, который мог бы помочь в определении наличия смешанных нарушений КЩС при наличии следующих факторов:

- негармоничные вариации бикарбонатов и PaCO₂;
- значительные изменения уровня бикарбонатов и PaCO₂ при нормальном значении pH;
- значительно отличающийся от ожидаемого компенсаторный ответ;
- Δ-коэффициент (соотношение Δ анионного разрыва и HCO₃⁻) > 2 [19–21].

Энзим карбоангидразы (КА) играет важную роль в альвеолярно-капиллярном транспорте CO₂, регуляции кислотно-щелочного и гидроэлектрического равновесия и контроле дыхания. Поскольку тяжелые обострения ХОБЛ осложняются повышением артериального CO₂, основными представляющими интерес изозимами являются КА II (роль в регуляции газообмена в легких и эритроцитах) и КА IV (роль в реабсорбции бикарбоната в почках, а также регуляции газообмена в легких) [22].

Ингибитор КА ацетазоламид исторически применялся в качестве стимулятора дыхания у пациентов с ХОБЛ. Классическое объяснение действия АЦЕТ как стимулятора дыхания заключается в ингибировании почечного фермента КА, который, в свою очередь, вызывает снижение уровня бикарбоната и pH в сыворотке крови. Во-первых, происходит снятие компенсаторной гиповентиляции. Во-вторых, последующий метаболический ацидоз вызывает стимуляцию периферических хеморецепторов в сонной артерии и центральных хеморецепторов (посредством подкисления спинномозговой жидкости), что, в свою очередь, вызывает увеличение минутной вентиляции за счет увеличения частоты дыхания [23].

Смешанные нарушения КЩС, по-видимому, являются относительно частым осложнением у пациентов с обострением ХОБЛ, получающих НВЛ. С этой точки зрения у 20 из 47 пациентов с обострением ХОБЛ отмечена ОДН с респираторным ацидозом и метаболическим алкалозом и показано, что при кратковременном применении АЦЕТ в дозировке 500 мг в сутки могут улучшиться как клинические показатели, так и параметры ГАК, особенно в конце лечения (5-й день). Значительное снижение pH в группе АЦЕТ началось с 3-го дня, но в контрольной группе со 2-го дня оно, наоборот, стало подниматься, что привело к пост-НВЛ метаболическому алкалозу. Несмотря на то, что с тех пор HCO₃⁻ с 1-го дня в группе АЦЕТ значительно снизился, в контрольной группе за то же время не отмечено изменений в HCO₃⁻.

Помимо улучшения клинических результатов и показателей ГАК на фоне приема АЦЕТ также отмечено, что продолжительность пребывания в клинике и длительность НВЛ были значительно меньше в группе АЦЕТ по сравнению с контрольной. Эти данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований, в которых также отмечалось, что метаболический алкалоз является независимым предиктором более длительной НВЛ при гиперкапниче-

ской дыхательной недостаточности из-за обострения ХОБЛ. Никаких побочных эффектов, таких как потребность в интубации или смерти, не выявлено, кроме тенденции к небольшому снижению уровня калия в группе АЦЕТ, что свидетельствует о надежности и безопасности этого способа лечения.

По результатам аналогичного исследования V.Fontana et al., где наблюдались пациенты ($n = 11$) с обострением ХОБЛ и пост-НВЛ метаболическим алкалозом, показано, что при кратковременной терапии АЦЕТ в дозировке 500 мг 1 раз в день уже через 24 ч после 1-го приема могут улучшиться как клинические показатели, так и параметры ГАК. Кроме того, при 48-часовом введении АЦЕТ значительно сократилась продолжительность НВЛ [13].

В то же время по имеющимся данным единое мнение клинической пользы АЦЕТ при гиперкапнической ОДН на фоне обострения ХОБЛ отсутствует. Несмотря на то, что данные действительно подтверждают положительную роль АЦЕТ в борьбе с метаболическим алкалозом, в недавних исследованиях, включая 2 рандомизированных клинических [24, 25] и 2 ретроспективных исследования «случай–контроль» [26, 27], эффективность АЦЕТ при тяжелом обострении ХОБЛ, требующем ИВЛ, фактически не доказана ни по сокращению продолжительности в ИВЛ, ни по облегчению процесса отлучения от ИВЛ [28]. Возможно, это связано с различием в стратегии вентиляции (НВЛ vs ИВЛ), тяжестью заболевания и наличием других водно-электролитных нарушений у больных, включенных в указанные исследования. Различия в дозах, способах применения (перорально vs внутривенно) и продолжительности введения АЦЕТ также не могли оказать влияние на исходы.

Заключение

Таким образом, адьювантное применение АЦЕТ, по-видимому, является эффективным у больных с обострением ХОБЛ и смешанными метаболическими нарушениями (респираторным ацидозом и метаболическим алкалозом), находящихся на НВЛ. Использование АЦЕТ также может предотвратить появление пост-НВЛ алкалоза и уменьшить продолжительность пребывания в стационаре. Эти данные соответствуют результатам предыдущих исследований, где доказано, что метаболический алкалоз является независимым предиктором более длительной терапии НВЛ. Во время исследования никаких побочных эффектов не отмечено, кроме тенденции небольшого снижения уровня калия в группе АЦЕТ, что свидетельствует о надежности и безопасности этого способа лечения. Однако для более тщательной оценки влияния АЦЕТ на выживаемость требуются дальнейшие исследования, более длительные и масштабные по выборке пациентов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
- Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 234–241. DOI: 10.1183/09031936.05.00024804.
- Sene M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 1995; 274 (23): 1852–1857. DOI: 10.1001/jama.1995.03530230038027.
- Rivera-Fernandez R., Navarrete-Navarro P., Fernandez-Mondejar E. et al. Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (9): 2317–2324. DOI: 10.1097/01.CCM.0000233859.01815.38.
- Melissa J.B., Erin M.T. Respiratory stimulant use in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38 (10): 1722–1725. DOI: 10.1345/aph.1E039.
- Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология.* 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249.
- Heming N., Urien S., Fulda V. et al. Population pharmacodynamic modeling and simulation of the respiratory effect of acetazolamide in decompensated COPD patients. *PLoS ONE.* 2014; 9 (1): e86313. DOI: 10.1371/journal.pone.0086313.
- Krintel J.J., Haxholdt O.S., Berthelsen P. et al. Carbon dioxide elimination after acetazolamide in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic alkalosis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1983; 27 (3): 252–254.
- Berthelsen P. Cardiovascular performance and oxyhemoglobin dissociation after acetazolamide in metabolic alkalosis. *Intensive Care Med.* 1982; 8 (6): 269–274. DOI: 10.1007/BF01716736.
- Bruno C.M., Valenti M. Acid-base disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiological review. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012; 2012: 915150. DOI: 10.1155/2012/915150.
- Nigel R.W., Vivek K. Metabolic alkalosis in the critically ill. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2008; 36 (5): 497–510. DOI: 10.1080/10408369991239286.
- Jones P., Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (1): CD002881. DOI: 10.1002/14651858.CD002881.
- Fontana V., Santinelli S., Internullo M. et al. Effect of acetazolamide on post-NIV metabolic alkalosis in acute exacerbated COPD patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (1): 37–43. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/10126>
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383.
- Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13 (10): 818–829.
- GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at:

- <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 20 March, 2018].
- Saini V., Saini N., Kaur J. et al. Acid-base status in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Indian J. Clin. Biochem.* 1993; 8 (1): 36–38. DOI: 10.1007/BF02867721.
 - Guerin C., Nesme P., Leray V. et al. Quantitative analysis of acid-base disorders in patients with chronic respiratory failure in stable or unstable respiratory condition. *Respir. Care.* 2010; 55 (11): 1453–1463.
 - DuBose Jr.T.D. Clinical approach to patients with acid-base disorders. *Med. Clin. North Am.* 1983; 67 (4): 799–813. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)31178-6.
 - Fall P.J. A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. *Postgrad. Med.* 2000; 107 (3): 249–263. DOI: 10.3810/pgm.2000.03.957.
 - Sood P., Paul G., Puri S. Interpretation of arterial blood gas. *Indian J. Crit. Care Med.* 2010; 14 (2): 57–64. DOI: 10.4103/0972-5229.68215.
 - Pastorekova S., Parkkila S., Pastorek J. et al. Carbonic anhydrases: current state of the art, therapeutic applications, and future prospects. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2004; 19 (3): 199–229. DOI: 10.1080/14756360410001689540.
 - Swenson E.R. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1242–1247.
 - Rialp Cervera G., Raurich Puigdevall J.M., Morán Chorro I. et al. Effects of early administration of acetazolamide on the duration of mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease or obesity hypoventilation syndrome with metabolic alkalosis. A randomized trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 44: 30–37. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.03.002.
 - Faisy C., Meziani F., Planquette B. et al. Effect of acetazolamide vs placebo on duration of invasive mechanical ventilation among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 315 (5): 480–488. DOI: 10.1001/jama.2016.0019.
 - Bahloul M., Chaari A., Tounsi A. et al. Impact of acetazolamide use in severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring invasive mechanical ventilation. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2015; 5 (1): 3–8. DOI: 10.4103/2229-5151.152296.
 - Faisy C., Mokline A., Sanchez O. et al. Effectiveness of acetazolamide for reversal of metabolic alkalosis in weaning COPD patients from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (5): 859–863. DOI: 10.1007/s00134-010-1795-7.
 - Bahloul M., Ammar R., Bouattour A. et al. Effects of early administration of acetazolamide on the duration of mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: still far from the truth? *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (6): 1393–1395. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.41.
 - Sene M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 1995; 274 (23): 1852–1857. DOI: 10.1001/jama.1995.03530230038027.
 - Rivera-Fernandez R., Navarrete-Navarro P., Fernandez-Mondejar E. et al. Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (9): 2317–2324. DOI: 10.1097/01.CCM.0000233859.01815.38.
 - Melissa J.B., Erin M.T. Respiratory stimulant use in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38 (10): 1722–1725. DOI: 10.1345/aph.1E039.
 - Avdeev S.N. Noninvasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249 (in Russian).
 - Heming N., Urien S., Fulda V. et al. Population pharmacodynamic modeling and simulation of the respiratory effect of acetazolamide in decompensated COPD patients. *PLoS ONE.* 2014; 9 (1): e86313. DOI: 10.1371/journal.pone.0086313.
 - Krintel J.J., Haxholdt O.S., Berthelsen P. et al. Carbon dioxide elimination after acetazolamide in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic alkalosis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1983; 27 (3): 252–254.
 - Berthelsen P. Cardiovascular performance and oxyhemoglobin dissociation after acetazolamide in metabolic alkalosis. *Intensive Care Med.* 1982; 8 (6): 269–274. DOI: 10.1007/BF01716736.
 - Bruno C.M., Valenti M. Acid-base disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiological review. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012; 2012: 915150. DOI: 10.1155/2012/915150.
 - Nigel R.W., Vivek K. Metabolic alkalosis in the critically ill. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2008; 36 (5): 497–510. DOI: 10.1080/10408369991239286.
 - Jones P., Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (1): CD002881. DOI: 10.1002/14651858.CD002881.
 - Fontana V., Santinelli S., Internullo M. et al. Effect of acetazolamide on post-NIV metabolic alkalosis in acute exacerbated COPD patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (1): 37–43. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/10126>
 - Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383.
 - Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13 (10): 818–829.
 - GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 20 March, 2018].
 - Saini V., Saini N., Kaur J. et al. Acid-base status in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Indian J. Clin. Biochem.* 1993; 8 (1): 36–38. DOI: 10.1007/BF02867721.
 - Guerin C., Nesme P., Leray V. et al. Quantitative analysis of acid-base disorders in patients with chronic respiratory failure in stable or unstable respiratory condition. *Respir. Care.* 2010; 55 (11): 1453–1463.
 - DuBose Jr.T.D. Clinical approach to patients with acid-base disorders. *Med. Clin. North Am.* 1983; 67 (4): 799–813. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)31178-6.

Поступила 20.03.18

References

- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
- Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 234–241. DOI: 10.1183/09031936.05.00024804.

20. Fall P.J. A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. *Postgrad. Med.* 2000; 107 (3): 249–263. DOI: 10.3810/pgm.2000.03.957.
21. Sood P., Paul G., Puri S. Interpretation of arterial blood gas. *Indian J. Crit. Care Med.* 2010; 14 (2): 57–64. DOI: 10.4103/0972-5229.68215.
22. Pastorekova S., Parkkila S., Pastorek J. et al. Carbonic anhydrases: current state of the art, therapeutic applications, and future prospects. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2004; 19 (3): 199–229. DOI: 10.1080/14756360410001689540.
23. Swenson E.R. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1242–1247.
24. Rialp Cervera G., Raurich Puigdevall J.M., Morán Chorro I. et al. Effects of early administration of acetazolamide on the duration of mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease or obesity hypoventilation syndrome with metabolic alkalosis. A randomized trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 44: 30–37. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.03.002.
25. Faisy C., Meziani F., Planquette B. et al. Effect of acetazolamide vs placebo on duration of invasive mechanical ventilation among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 315 (5): 480–488. DOI: 10.1001/jama.2016.0019.
26. Bahloul M., Chaari A., Tounsi A. et al. Impact of acetazolamide use in severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring invasive mechanical ventilation. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2015; 5 (1): 3–8. DOI: 10.4103/2229-5151.152296.
27. Faisy C., Mokline A., Sanchez O. et al. Effectiveness of acetazolamide for reversal of metabolic alkalosis in weaning COPD patients from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (5): 859–863. DOI: 10.1007/s00134-010-1795-7.
28. Bahloul M., Ammar R., Bouattour A. et al. Effects of early administration of acetazolamide on the duration of mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: still far from the truth? *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (6): 1393–1395. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.41.

Received March 20, 2018

Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64

Информация об авторах

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru

Антонов Владимир Николаевич — к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Резюме

В статье приводятся данные об анализе клинической и фармакоэкономической эффективности применения конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на протяжении 5 лет наблюдения. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты мужского пола ($n = 394$) с диагнозом ХОБЛ. Основными конечными точками наблюдения для оценки эффективности явились динамика показателей по модифицированной шкале одышки (*Modified Medical Research Council* — mMRC), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, количества обострений, госпитализаций, числа пневмоний. Рассчитан также прогностический оценочный индекс BODE. У всех пациентов проведен анализ медикаментозной терапии. Для вакцинопрофилактики использовались пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ-13) Превенар-13 и пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ-23) Пневмо-23. **Результаты.** Установлено, что при включении в план ведения пациентов с ХОБЛ вакцинопрофилактики ПКВ-13 уменьшается степень одышки и стабилизируются основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. Показано, что вакцинация ПКВ-13 наряду с бронходилатацией может рассматриваться в качестве базисной терапии. При вакцинопрофилактике Превенар-13 уменьшается риск неблагоприятных событий при ХОБЛ и повышается выживаемость пациентов. **Заключение.** Продемонстрировано, что вакцинация с применением ПКВ-13 за счет сохранения эффекта на протяжении 5 лет наблюдения позволяет минимизировать число обострений ХОБЛ, заболеваемость пневмонией и расходы системы здравоохранения, при этом экономия бюджета может достигать в среднем 409,9 млн руб. в год.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинопрофилактика, конъюгированная вакцина.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 185–192. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192

Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vоровского 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Author information

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

Vladimir N. Antonov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Abstract

This study was **aimed** at analysis of 5-year clinical efficacy and pharmacoeconomic effectiveness of conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods.** Male patients with COPD ($n = 394$) were involved in the study. Primary endpoints were changes in MMRC score, FEV₁, number of exacerbations and hospitalizations, and a rate of pneumonia. The BODE index was calculated. Drug therapy of all patients was analyzed. 13-valent conjugate pneumococcal vaccine PCV13 and 23-valent polysaccharide vaccine PPV23 were used for vaccination. **Results.** Vaccination with PCV13 resulted in improvement in dyspnea and lung function both for short-term and 5-year follow-up. Therefore, PCV13 could be considered as a part of the basic therapy along with bronchodilators. Vaccination with PCV-13 could reduce risk of unfavorable events in the course of COPD and improve the patients' survival. **Conclusion.** Vaccination with PCV13 in patients with COPD could reduce number of exacerbations, incidence of pneumonia, and the need in healthcare resources due to maintaining the effect during 5 years. Budget savings could reach 409.9 million rubles per a year.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, vaccination, conjugate vaccine.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 185–192 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192

Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций остается актуальной проблемой в течение длительного периода [1, 2]. В первую очередь это обусловлено ростом распространения различных форм пневмококковой инвазии, их утяжелением, появлением устойчивых к большинству антибактериальных препаратов серотипов, поиском новых инструментов для ведения пациентов с различными пульмонологическими диагнозами, прежде всего – с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [2, 3]. Приоритет признается не только пульмонологами, но и специалистами смежных специальностей; из года в год перечень нозологий, при которых необходима вакцинация, увеличивается. Так, в клинических рекомендациях по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (2016) указано: «К универсальным рекомендациям, независимыми от типа и выраженности ХСН, относится вакцинация гриппозной и пневмококковой вакциной» [4]. В публикациях, касающихся лечения больных с хронической почечной недостаточностью, хронических гломерулонефритов, особенно перед подготовкой к трансплантации органа, также большое значение уделяется вакцинопрофилактике, в частности против пневмококковой инфекции [5]. Приоритет отдается инактивированным вакцинам, т. к. их побочные эффекты минимальны и ограничены [6]. Также при использовании пневмококковых вакцин у больных различных категорий имеется множество не до конца изученных моментов и открытых вопросов. Это, прежде всего, касается пациентов с коморбидной патологией, к примеру, при сочетанном течении ХОБЛ и ишемической болезни сердца. В доступной литературе таких публикаций ограниченное количество и их явно недостаточно для полного понимания не только механизмов действия вакцин при данных нозологиях, но и влияния на исходы и прогноз заболеваний [7]. К тому же к настоящему времени накоплен определенный объем информации о влиянии вакцинации на основные моменты течения ХОБЛ, в частности о возможности снижения количества связанных с этим обострений, уменьшения госпитализаций, сокращения числа развития пневмоний, стабилизации основных клиникофункциональных показателей, в связи с этим можно говорить не просто о добавлении вакцинации к базисной терапии, а именно как об одном из основных ее компонентов [8].

Когда речь заходит о вакцинопрофилактике пневмококковыми вакцинами, нельзя не отметить экономическую составляющую. В подавляющем большинстве проведенных и опубликованных исследованиях показана экономия как бюджетных, так и личных средств граждан при применении вакцин [9]. Кроме того, подчеркивается необходимость постоянных исследований в этой области, т. к. важно использовать данные, касающиеся актуальных экономических реалий, а не только ссылаться на относительно устаревшие показатели, даже 5-летней давности [10].

Вопросам профилактики пневмококковыми вакцинами на кафедре терапии Института дополнитель-

ного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации уделяется повышенное внимание с 2006 г. До появления конъюгированных вакцин применялась и изучалась 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ-23); с 2012 г. приоритет отдается изучению эффективности вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13). В настоящее время группа вакцинированных пациентов с ХОБЛ составляет > 500 человек, из них с 2012 г. наблюдаются больные ($n = 150$), вакцинированные ПКВ-13 и ППВ-23 ($n = 32$). Период наблюдения составляет 5 лет, когда можно уже делать реальные выводы об эффективности той или иной вакцины, а также о приоритетах их использования в отдельно взятых клинических ситуациях.

Целью исследования явился анализ проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики при использовании ПКВ-13 у больных ХОБЛ за 5 лет.

Материал и методы

В исследование включены пациенты мужского пола ($n = 394$; средний возраст – 63,32 (56,56; 70,41) года), получавшие в 2012–2017 гг. лечение или наблюдение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница № 4» и Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск). Характеристика возрастного состава пациентов по группам приведена в табл. 1. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2011) [1]. Всем больным проведено клинические и инструментальные исследования (пульсоксиметрия; спирография на аппарате *Microlab (Micro Medical Ltd*, Великобритания), общая бодиплетизмография на приборе *Master Screen Body (Erich Jaeger*, Германия).

Для оценки эффективности основными конечными точками наблюдения в течение 5 лет явились динамика баллов по шкале одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*), показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), число обострений, госпитализаций, пневмоний. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (*Medical Research Council Scal*, MRC, *C. Fletcher*, 1952) в баллах от 0 до 4 [11]. Проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) [12]. Рассчитывались индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле: масса тела (кг) / рост (м)², а также прогностический оценочный индекс *BODE 1, 2*, который широко применяется для оценки состояния пациентов с бронхолегочной

Таблица 1
Возрастной состав пациентов
Table 1
Age distribution of patients

Степень тяжести по GOLD	Риск	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		n	возраст, годы	n	возраст, годы	n	возраст, годы
I	A	9	62,34 (59,23; 65,45)	8	63,24 (59,10; 67,38)	0	
II	B	22	64,31 (59,97; 68,65)	21	65,13 (60,19; 70,07)	6	61,35 (56,23; 66,47)
III	C	69	64,51 (60,01; 69,01)	89	65,66 (61,38; 69,94)	10	62,24 (57,05; 67,43)
IV	D	50	63,11 (58,76; 67,46)	94	65,69 (60,97; 70,41)	16	62,12 (56,56; 67,68)
Итого		150	64,12 (59,23; 69,01)	212	64,75 (59,10; 70,41)	32	61,96 (56,23; 67,68)

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких.

патологией и представляет собой мультипараметрическую систему оценки состояния пациента с ХОБЛ, позволяющую предсказывать риск летального исхода от любой причины и легочной патологии. Индекс BODE включает оценку следующих параметров:

- ограничение воздушного потока (ОФВ₁);
- пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ;
- степень одышки по шкале mMRC;
- ИМТ.

Расчет индекса BODE производится следующим образом: определяются величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл, затем все баллы суммируются; итоговое значение может быть в диапазоне от 0 до 10.

Для вакцинопрофилактики использовались ПКВ-13 Превенар-13 и ППВ-23 Пневмо-23.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на 3 группы наблюдения: 1-ю (n = 150) составили больные, вакцинированные ПКВ-13; 2-ю – пациенты с ХОБЛ, наблюдавшиеся в Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск), но по различным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами; 3-ю (n = 32) – вакцинированные ППВ-23. Группу наблюдения составили 212 больных.

Для статистической обработки полученных результатов использовались программа *Statistica* для

Windows 13 и 3-хвостовой *t-test* с неравными дисперсиями. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

В обеих группах преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений. Группы были сопоставимы по возрастному составу и структуре степени тяжести заболевания.

В группах наблюдения прежде всего была проанализирована смертность. Среди невакцинированных пациентов отмечено 9 (0,04 %) летальных исходов; в группе вакцинированных ППВ-23 умерли 3 (0,09 %), в группе вакцинированных ПКВ-13 – 2 (0,013 %). Все случаи смерти у вакцинированных пациентов были связаны с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью. В группе невакцинированных пациентов 2 смерти были ассоциированы с развитием тяжелой внебольничной пневмонии.

Основными клинико-функциональными показателями, оцениваемыми в баллах по шкале mMRC в течение 5 лет, были уровень одышки и динамика ОФВ₁ при исследовании функции внешнего дыхания. Данные показатели являются достаточно чувствительными для динамического анализа состояния респираторной системы пациента. У больных, вакцинированных ПКВ-13, одышка статистически

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели пациентов по группам в процессе наблюдения
Table 2
Clinical and functional parameters of patients during the follow-up

Группа	Число пациентов, n	Степень одышки, баллы			ОФВ ₁ , %			p
		исходно	1-й год	через 5 лет	исходно	1-й год	через 5 лет	
		1	2	3	4	5	6	
1-я	150	2,99 (2,22; 3,76)	1,47 (0,93; 2,01)	1,68 (1,15; 2,21)	48,88 (44,38; 53,38)	57,00 (53,49; 60,51)	57,05 (54,55; 59,55)	p _{1-2,3} < 0,05
2-я	212	3,10 (2,21; 3,99)	2,55 (1,81; 3,29)	3,31 (2,87; 3,75)	51,41 (46,9; 55,92)	50,42 (45,81; 55,03)	48,25 (43,07; 53,43)	
3-я	32	3,06 (2,40; 3,72)	1,51 (0,95; 2,07)	2,98 (2,39; 3,57)	49,96 (41,55; 58,37)	55,53 (49,25; 61,81)	49,16 (44,01; 54,51)	p ₂₋₃ < 0,05
Достоверность различий между группами			p ₁₋₂ < 0,05	p ₁₋₃ < 0,05			p _{1-2,3} < 0,05	

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; p – достоверность различий.

достоверно снизилась к 1-му году наблюдения, практически оставаясь таковой через 5 лет (табл. 2). Вероятно, это связано с регрессом воспалительного процесса в легочной ткани, уменьшением системного воспаления и относительным восстановлением проходимости бронхов. Данные о влиянии вакцинации на уровень маркеров системного воспаления были продемонстрированы в предыдущих публикациях [7]. Улучшение показателей бронхиальной обструкции видно из динамики $ОФВ_1$ на протяжении 5 лет наблюдения: к 1-му году после вакцинации ПКВ-13 наблюдается статистически значимое увеличение данного показателя с сохранением положительной динамики к 5-му году (см. табл. 2).

У пациентов, вакцинированных ППВ-23, отмечена положительная динамика индекса одышки только к 1-му году наблюдения. Через 5 лет уровень одышки практически не отличался от исходного, в т. ч. не выявлено различий от данного показателя у невакцинированных. Отмечена позитивная динамика $ОФВ_1$ в 1-й год, затем зафиксировано его ежегодное падение, вплоть до снижения ниже исходного значения к 5-му году наблюдения. Таким образом, исходя из динамики представленных клинико-функциональных показателей, видно, что отсутствие формирования клеток памяти иммунного ответа при вакцинации неконъюгированной полисахаридной вакциной к 5-му году наблюдения практически сводит на нет все положительные эффекты и требуется ревакцинация. Однако исходя из данных литературы, ревакцинация ППВ-23 практически всегда сопровождается эффектом гипореспонсивности^{1, 2}.

Следующими контрольными точками наблюдения явились частота обострений и пневмоний, а также количество связанных с ними госпитализаций.

Частые обострения ХОБЛ на момент обращения наблюдались в среднем у 70 % пациентов. Среди вакцинированных 1-й и 3-й групп через 1 год наблюдения отмечается снижение числа обострений в 6,5 раза — со 130 (866 на 1 тыс. пациентов) до 25 (166,7 на 1 тыс. пациентов) случаев в группе ПКВ-13 и с 25 (750,0 на 1 тыс. пациентов) до 4 (125,0 на 1 тыс. пациентов) случаев в группе ППВ-23. У вакцинированных ПКВ-13 через 5 лет количество обострений по сравнению с 1-м годом после вакцинации значительно не изменилось и составило 33 случая (220,0 на 1 тыс. пациентов) — в 4 раза ниже показателей до начала иммунизации; данные показатели говорят о том, что эффективность вакцинации ПКВ-13 сохраняется как минимум в течение 5 лет наблюдения.

В то же время во 2-й группе наблюдения (невакцинированные пациенты) увеличилось число обострений ХОБЛ — 188 случаев (734,4 на 1 тыс. пациентов) в 5-й год наблюдения по сравнению со 178 исходно. У вакцинированных ППВ-23 данный показатель достоверно снизился только в 1-й год наблю-

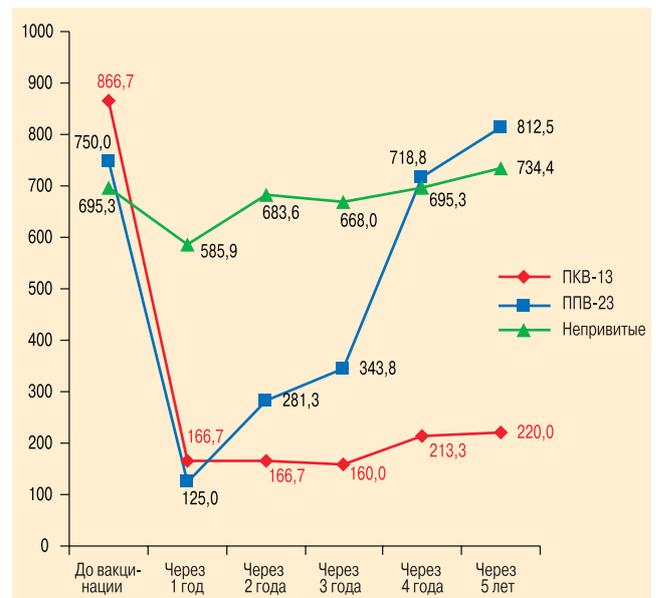


Рис. 1. Частота обострений хронической обструктивной болезни легких (на 1 тыс. пациентов) у вакцинированных и невакцинированных больных

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. COPD exacerbation rate (per 1,000 of patients) in vaccinated and unvaccinated patients

дения, затем отмечается возвращение к исходным значениям — 26 эпизодов обострения ХОБЛ (812 на 1 тыс. пациентов) к 5-му году vs 24 (750,0 на 1 тыс. пациентов) случаев исходно. Таким образом, через 5 лет наблюдения у больных ХОБЛ, привитых ПКВ-13, отмечено в 3,3 раза меньше обострений в сравнении с непривитыми, и в 3,7 раза — в сравнении с привитыми ППВ-23 (рис. 1).

Количество госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ, выглядело следующим образом: к 1-му году наблюдения в обеих группах вакцинированных отмечалось значительное снижение числа госпитализаций — 25 vs 143 при вакцинации ПКВ-13 (0,16 на 1 пациента) и 6 vs 28 — при вакцинации ППВ-23 (0,18 на 1 пациента). Однако к 5-му году в группе ПКВ-13 этот показатель составил 0,21 на 1 пациента, а в группе ППВ-23 — 0,96. Таким образом, показатель госпитализации при вакцинации конъюгированной вакциной в 4,6 раза меньше по сравнению с неконъюгированной полисахаридной вакциной.

Одним из основных показателей эффективности вакцинации было количество пневмоний на фоне течения ХОБЛ. В течение 1-го года наблюдения после вакцинации ПКВ-13 отмечалось снижение числа случаев заболеваемости в 6,3 раза — 8 эпизодов (26,7 на 1 тыс. пациентов) vs 25 случаев (166,7 на 1 тыс. пациентов) исходно. К 5-му году наблюдения зарегистрировано 7 случаев внебольничной пневмонии (из них 3 амбулаторных), в 4 случаях потребовалась госпитализация в стационар, показатель заболе-

¹ Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2012; 87 (14): 129–144. Доступно на: <http://www.who.int/wer/2012/wer8714/en/> [Дата обращения 05.03.18].

² Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине: Учебное пособие. М.: Атмосфера; 2016.

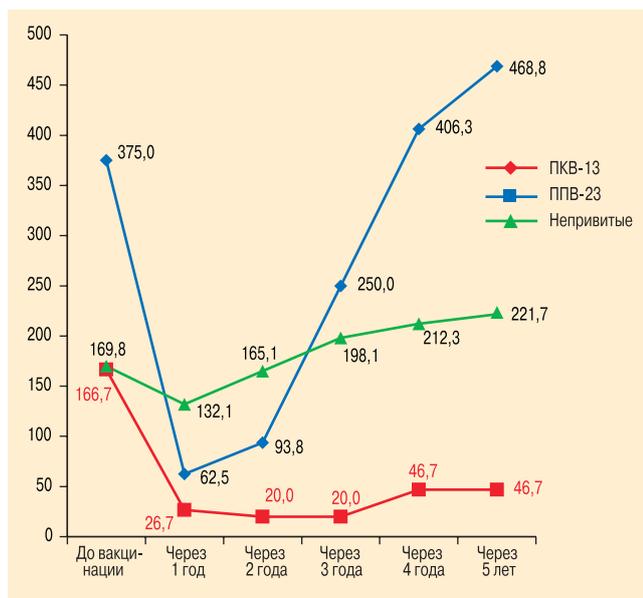


Рис. 2. Заболеваемость пневмониями среди вакцинированных и невакцинированных больных хронической обструктивной болезнью легких (на 1 тыс. пациентов)
 Figure 2. Morbidity of pneumonia in vaccinated and unvaccinated patients with COPD (per 1,000 of patients)

ваемости составил 46,7 на 1 тыс. пациентов и был в 3,6 раз ниже довакцинального уровня, однако эти больные принимали ингаляционные глюкокортикостероиды, что в разы увеличивало риск развития у них пневмонии.

При микробиологической диагностике мокроты либо не отмечалось роста (62 %), либо фиксировалась флора ротоглотки в недиагностических титрах. У больных без вакцинации число пневмоний составило 28 случаев в 1-й год (132,1 на 1 тыс. пациентов), к 5-му году наблюдения отмечалось увеличение числа госпитализаций по поводу пневмоний на 30 %, показатель заболеваемости составил 212,3 на 1 тыс. пациентов. У вакцинированных ППВ-23 число пневмоний снизилось в 4 раза к 1-му году наблюдения, однако через 5 лет превышало исходный уровень практически в 2 раза (13 случаев – прирост на 88 %)

(406,3 на 1 тыс. пациентов) vs 8 случаев (250,0 на 1 тыс. пациентов), причем во всех случаях потребовалась госпитализация (табл. 3). Таким образом, в группе привитых вакциной ПКВ-13 показатель заболеваемости пневмониями был в 4,5 раза ниже, чем в группе невакцинированных и 8,5 раза ниже – по сравнению с привитыми ППВ-23 (рис. 2).

Кроме того, в исследовании был рассчитан и проанализирован прогностический оценочный индекс BODE до и после вакцинации. Индекс BODE имеет большую предсказательную точность, чем ОФВ₁. На основании данного показателя можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ. Градации риска следующие: низкий (0–3 балла), средний (4–6 баллов) и высокий (7–10 баллов) (табл. 4).

Итак, у вакцинированных ПКВ-13 установлено достоверное снижение прогностического индекса до 2,41 в 1-й год, к 5-му году этот показатель отмечался на уровне 2,54, т. е. сохранялся низкий риск неблагоприятных исходов по причине ХОБЛ, в отличие от невакцинированных пациентов и вакцинированных ППВ-23, когда к 5-му году показано увеличение данного индекса до средних уровней риска неблагоприятных исходов.

Экономическая оценка применения ПКВ-13

На основании полученных данных о частоте обострений ХОБЛ, заболеваемости пневмонией и числа госпитализаций оценена экономическая эффективность применения вакцинации ППВ-23 и ПКВ-13. В результате анализа эффективности профилактики обострений ХОБЛ установлено, что применение ППВ-23 в целом было эффективно в течение первых двух лет после вакцинации, статистически значимо сокращая число госпитализаций и амбулаторных обращений по причине ХОБЛ. Аналогичные результаты получены для схемы профилактики, включающей ПКВ-13, однако несмотря на более выраженный по сравнению с ППВ-23 эффект, статистически значимого преимущества не достигнуто. В то же

Таблица 3
 Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний
 Table 3
 Changes in rates of exacerbations, hospitalizations, and pneumonia

Группа	Число пациентов, л	Число обострений ХОБЛ в год			Число госпитализаций в год			Число пневмоний в год			Число умерших, п	p
		исходно	1-й год	через 5 лет	исходно	1-й год	через 5 лет	исходно	1-й год	через 5 лет		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1-я	150	130	25	33	143	25	32	25	4	7 (3 – амбулаторных, 4 – стационарных)	2	< 0,05
2-я	212	178	150	188	191	192	202	36	28	47 (5 – амбулаторных, 42 – стационарных)	9	
3-я	32	25	4	26	28	6	31	8	2	15 стационарных	3	
Достоверность различий между группами		p ₁₋₂ < 0,05			p ₁₋₂ < 0,05			p ₁₋₂ < 0,05				

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; p – достоверность различий.

Таблица 4
Динамика показателя прогностического индекса BODE
Table 4
Change in BODE index

Индекс BODE	Исходно			1-й год			Через 5 лет			p
	ПКВ-13	непривитые	ППВ-23	ПКВ-13	непривитые	ППВ-23	ПКВ-13	непривитые	ППВ-23	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	4,66 (3,5; 5,9)	4,66 (3,6; 5,7)	4,75 (3,3; 6,2)	2,41 (1,4; 3,4)	4,29 (3,3; 5,3)	2,68 (1,4; 3,9)	2,54 (1,5; 3,6)	5,86 (4,8; 6,9)	5,26 (4,2; 6,4)	$p_{1-4} < 0,05$

Примечание: BODE (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise) – индекс массы тела, обструкция, одышка, физическая нагрузка; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина.

время на 3-м году после вакцинации отмечается потеря эффекта от вакцинации с применением ППВ-23 – число госпитализаций по причине ХОБЛ (относительный риск (*relative risk* – RR) – 0,84; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,68–1,03) и пневмоний (RR – 1,71; 95%-ный ДИ – 0,86–3,38) значимо не отличались от таковых в группе без вакцинации. На 4-й год после профилактики в группе пациентов, вакцинированных при помощи ППВ-23, по сравнению с группой без вакцинации, не наблюдалось отличий с точки зрения эпизодов обострения ХОБЛ (RR – 0,95; 95%-ный ДИ – 0,86–1,04), но отмечалось значимое повышение числа обращений по причине пневмонии (RR – 2,01; 95%-ный ДИ – 1,24–3,27). Согласно данным, полученным на 5-й год наблюдения, продемонстрировано, что в группе вакцинированных ППВ-23 также отмечается статистически значимое увеличение числа госпитализаций по причине пневмонии (RR – 2,50; 95%-ный ДИ – 1,61–3,89). В свою очередь, при вакцинации с применением ПКВ-13 эффект сохранялся на протяжении всех 5 лет наблюдения, при этом значимо

сокращалось число обращений по причине как ХОБЛ, так и пневмонии, что достоверно превосходило таковые в группе ППВ-23, начиная с 3-го года после вакцинации (табл. 5).

Учитывая различия в клинической эффективности по предотвращению обострений ХОБЛ и заболеваемости пневмонией, для каждой группы были рассчитаны прямые затраты, связанные с издержками на вакцинацию, госпитализации и амбулаторные обращения к врачу. Расчеты проводились согласно тарифному соглашению территориального отделения обязательного медицинского страхования Челябинской области: стоимость 1 законченного случая стационарного лечения ХОБЛ составляет 16 500 руб.; лечения пневмонии – 22 000 руб.; амбулаторного лечения ХОБЛ или пневмонии – 450 руб. Стоимость вакцин была определена согласно результатам конкурсных торгов в Челябинской области, составив 1 400 и 1 550 руб. за 1 дозу ППВ-23 и ПКВ-13 соответственно. Как видно из данных, представленных на рис. 3, в 1-й год вакцинаций издержки системы здравоохранения сокращаются в среднем на

Таблица 5
Относительный риск развития обострений, пневмоний и госпитализаций по их причине у вакцинированных и невакцинированных пациентов хронической обструктивной болезнью легких; RR (95%-ный ДИ)
Table 5
Relative risk of exacerbations, pneumonia, and hospitalizations corrected to their causes in vaccinated and unvaccinated patients with COPD

Нежелательное событие	ППВ-23 по сравнению с невакцинированными			ПКВ-13 по сравнению с невакцинированными			ПКВ-13 по сравнению с ППВ-23		
	1 год	4 года	5 лет	1 год	4 года	5 лет	1 год	4 года	5 лет
Госпитализация или амбулаторное обращение с ХОБЛ	0,29 (0,17–0,51)	0,95 (0,86–1,04)	1,00 (1,00–1,00)	0,17 (0,12–0,25)	0,22 (0,16–0,30)	0,44 (0,37–0,53)	0,59 (0,31–1,15)	0,23 (0,17–0,32)	0,44 (0,37–0,53)
Амбулаторное обращение с ХОБЛ	0,18 (0,07–0,44)	0,90 (0,73–1,11)	0,97 (0,85–1,10)	0,24 (0,16–0,34)	0,25 (0,19–0,35)	0,24 (0,18–0,33)	1,33 (0,50–3,57)	0,28 (0,20–0,41)	0,25 (0,18–0,34)
Госпитализация с ХОБЛ	0,21 (0,10–0,43)	0,97 (0,88–1,07)	1,00 (1,00–1,01)	0,18 (0,13–0,27)	0,22 (0,17–0,22)	0,22 (0,16–0,30)	0,89 (0,40–1,99)	0,23 (0,17–0,32)	0,22 (0,16–0,29)
Госпитализация или амбулаторное обращение с пневмонией	0,74 (0,18–3,02)	2,01 (1,24–3,27)	2,23 (1,45–3,44)	0,63 (0,28–1,41)	0,22 (0,10–0,47)	0,20 (0,10–0,44)	0,85 (0,19–3,83)	0,11 (0,05–0,25)	0,09 (0,04–0,20)
Амбулаторное обращение с пневмонией	1,89 (0,41–8,71)	4,18 (1,05–16,6)	–	0,40 (0,09–1,92)	0,85 (0,21–3,49)	0,82 (0,20–3,39)	0,21 (0,03–1,46)	0,20 (0,04–0,96)	–
Госпитализация с пневмонией	–	1,74 (0,98–3,10)	2,50 (1,61–3,89)	0,77 (0,29–2,04)	0,14 (0,05–0,39)	0,13 (0,05–0,36)	–	0,08 (0,03–0,24)	0,05 (0,02–0,15)

Примечание: RR (*relative risk*) – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

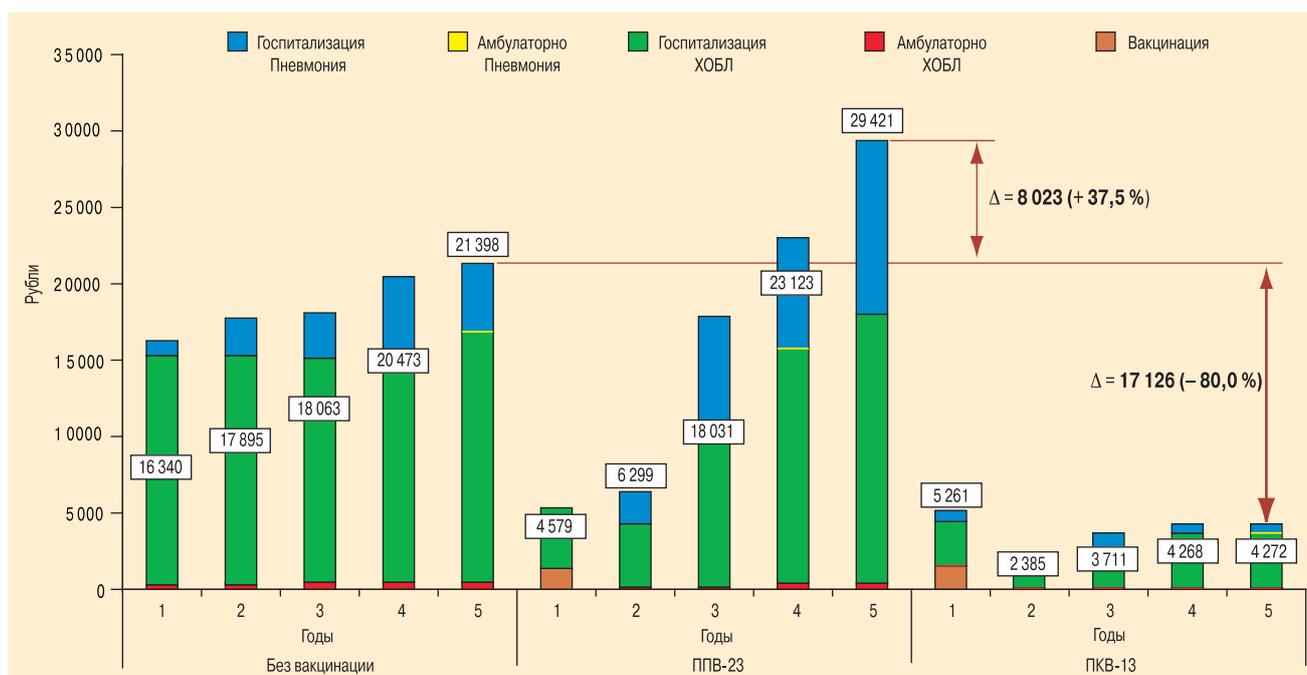


Рис. 3. Ежегодные расходы на ведение 1 больного хронической обструктивной болезнью легких, рубли

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 3. Annual treatment costs (in rubles) for one patient with COPD

11 420 руб. (68–72 %) для каждого больного ХОБЛ без значимых различий между вакцинами. Схожие результаты получены при анализе прямых затрат системы здравоохранения во 2-й год после вакцинации – экономия в сравнении с отсутствием профилактики достигала 11 596 руб. (65 %) в случае применения ППВ-23 до 15 510 руб. (87 %) – для ПКВ-13. Однако на 3-й год после вакцинации на фоне потери эффекта от профилактики с применением ППВ-23 расходы для данной альтернативы не отличались от отсутствия профилактики (18 031 и 18 063 руб. соответственно), в то время как при вакцинации ПКВ-13 эффект сохранялся, достигнув экономии до 14 352 руб. (79 %) в год на 1 пациента. Применение ППВ-23 было связано с ростом расходов системы здравоохранения, достигавших 23 123 руб. в 4-й год, что на 13 % выше, чем при отсутствии профилактики и на 8 023 руб. (37,5 %) – на 5-й год после вакцинации. Данные дополнительные расходы в первую очередь связаны с большим числом госпитализаций по причине пневмонии, в то время как профилактика с применением ПКВ-13 позволяла экономить до 17 126 руб. (80 %) в год.

С учетом числа зарегистрированных больных ХОБЛ в Челябинской области (около 27 600 человек в год) установлено, что профилактика с применением вакцин ППВ-23 и ПКВ-13 в 5-летнем горизонте позволит значительно сократить текущие издержки системы здравоохранения – на 13,5 и 78,9 % соответственно. При этом максимальная экономия бюджетных средств отмечается на фоне вакцинации с применением ПКВ-13 – за счет большей эффективности в предотвращении эпизодов обострений ХОБЛ и максимального сокращения числа госпитализаций без «ускользания» эффекта данная альтернатива позволит сократить издержки систе-

мы здравоохранения Челябинской области на 2 049,9 млн руб. в течение 5 лет или в среднем – на 409,9 млн руб. в год.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- включение вакцинопрофилактики ПКВ-13 в план ведения пациентов позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения;
- вакцинация ПКВ-13 может рассматриваться как базисная терапия наряду с бронходилатационной;
- в случае вакцинопрофилактики ПКВ-13 уменьшается риск неблагоприятных событий при ХОБЛ и увеличивается выживаемость пациентов;
- вакцинация с применением ПКВ-13 позволяет минимизировать число обострений ХОБЛ, заболеваемость пневмонией и расходы системы здравоохранения за счет сохранения эффекта на протяжении всех 4 лет наблюдения, при этом экономия бюджета может достигать в среднем 409,9 млн руб. в год.

Благодарности

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

Acknowledgements

Pfizer Inc. provided financial support to an author for the development of the manuscript. The author's opinion could differ from the official position of the company.

Литература

1. GOLD 2011. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 05 March, 2018].
2. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 05 March, 2018].
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2016. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения 05.03.18].
4. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. 2016. Доступно на: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc_close/ [Дата обращения 05.03.18].
5. Горяинов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н. и др. Вакцинация пациентов с хронической почечной недостаточностью в пред- и посттрансплантационном периоде. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (12): 32–35. DOI: 10.17116/terarkh2015871232-35.
6. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018; 36 (2): 202–206. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.078.
7. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Влияние вакцинации на динамику бронхиального и системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (3): 29–33. DOI: 10.17116/terarkh201789329-33.
8. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 376–383. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383.
9. Hoshi S.L., Kondo M., Okubo I. Economic evaluation of immunisation programme of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide vaccine and the Inclusion of 13-Valent Pneumococcal Conjugate vaccine in the list for single-dose subsidy to the elderly in Japan. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0139140. DOI: 10.1371/journal.pone.0139140.
10. Wasserman M., Sings H.L., Jones D. et al. Review of vaccine effectiveness assumptions used in economic evaluations of infant pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev. Vaccines*. 2018; 17 (1): 71–78. DOI: 10.1080/14760584.2018.1409116.
11. The MRC breathlessness scale adapted from Fletcher C.M. Discussion on the diagnosis of pulmonary emphysema. *J. Proc. R. Soc. Med.* 1952; 45 (9): 576–586.
12. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

Поступила 16.04.18

References

1. GOLD 2011. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 05 March, 2018].
2. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 05 March, 2018].
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
4. ESC recommendations on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 2016. Available at: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc_close/ (in Russian).
5. Goryainov V.A., Kaabak M.M., Babenko N.N. et al. Vaccination of patients with chronic renal failure before and after transplantation. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015; 87 (12): 32–35. DOI: 10.17116/terarkh2015871232-35 (in Russian).
6. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018; 36 (2): 202–206. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.078.
7. Ignatova G.L., Antonov V.N. An impact of vaccination on bronchial and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017; 89 (3): 29–33. DOI: 10.17116/terarkh201789329-33 (in Russian).
8. Ignatova G.L., Antonov V.N. Epidemiology of chronic respiratory diseases under vaccination against pneumococcal infection. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (3): 376–383. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383 (in Russian).
9. Hoshi S.L., Kondo M., Okubo I. Economic evaluation of immunisation programme of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide vaccine and the Inclusion of 13-Valent Pneumococcal Conjugate vaccine in the list for single-dose subsidy to the elderly in Japan. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0139140. DOI: 10.1371/journal.pone.0139140.
10. Wasserman M., Sings H.L., Jones D. et al. Review of vaccine effectiveness assumptions used in economic evaluations of infant pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev. Vaccines*. 2018; 17 (1): 71–78. DOI: 10.1080/14760584.2018.1409116.
11. The MRC breathlessness scale adapted from Fletcher C.M. Discussion on the diagnosis of pulmonary emphysema. *J. Proc. R. Soc. Med.* 1952; 45 (9): 576–586.
12. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

Received April, 16 2018

Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой

А.Д.Протасов¹, А.В.Жестков¹, М.П.Костинов^{2,3}, Е.А.Корымасов¹, М.Л.Штейнер¹, Ю.В.Тезиков¹, И.С.Липатов¹, В.П.Решетникова¹, Н.Е.Лаврентьева¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5А;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Протасов Андрей Дмитриевич – к. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 744-41-26; e-mail: cross82@mail.ru

Жестков Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 445-14-90; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова», профессор кафедры эпидемиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru

Корымасов Евгений Анатольевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии института последипломного образования, проректор по лечебной работе, директор института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 608-00-41; e-mail: korymasov@mail.ru

Штейнер Михаил Львович – д. м. н., доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии института профессионального образования, врач-эндоскопист Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 108-03-99; e-mail: iishte@yandex.ru

Тезиков Юрий Владимирович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 685-44-85; e-mail: ura.75@inbox.ru

Липатов Игорь Станиславович – д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 262-92-70; e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Решетникова Валентина Петровна – к. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 608-53-48; e-mail: microbiology@samsmu.ru

Лаврентьева Наталья Евгеньевна – к. м. н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 009-55-74; e-mail: lavrenteva.natalia@yandex.ru

Резюме

Целью исследования явилась оценка отдаленных клинических результатов вакцинации 23-валентной полисахаридной (ППВ-23) и 13-валентной конъюгированной полисахаридной (ПКВ-13) пневмококковыми вакцинами при раздельном и последовательном применении с определением оптимальной схемы вакцинации у взрослых больных бронхиальной астмой (БА). Предложена гипотетическая схема влияния противопневмококковой вакцинации на иммунопатогенез БА. **Материалы и методы.** Проведена оценка клинических эффектов вакцинации у больных БА в течение 1-го и 4-го годов после вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием различных схем. **Результаты.** Через 1 год после вакцинации отмечалось значимое увеличение числа пациентов без обострений БА в группах ППВ-23, ППВ-23 / ПКВ-13 и ПКВ-13 / ППВ-23 ($p < 0,01-0,001$), а через 4 года после вакцинации – значительное увеличение числа больных без обострений только в группе ПКВ-13 / ППВ-23 (48,1 %; $p < 0,01$); при этом значимое увеличение числа лиц без госпитализаций наблюдалось только в группе ПКВ-13 (81,8 %; $p < 0,05$). Предложена гипотетическая схема влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на иммунопатогенез БА. **Заключение.** Пациентам с БА показано введение в комплекс базисной терапии вакцинации ПКВ-13 с последующим введением ППВ-23.

Ключевые слова: бронхиальная астма, вакцинация, полисахаридная пневмококковая вакцина, конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина, клиническая эффективность, отдаленные результаты, механизм действия.

Для цитирования: Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Корымасов Е.А., Штейнер М.Л., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Решетникова В.П., Лаврентьева Н.Е. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 193–199. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199

Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients

Andrey D. Protasov¹, Aleksandr V. Zhestkov¹, Mikhail P. Kostinov^{2,3}, Evgeniy A. Korymasov¹, Mikhail L. Shteyner¹, Yuriy V. Tezikov¹, Igor' S. Lipatov¹, Valentina P. Reshetnikova¹, Natal'ya E. Lavrent'yeva¹

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

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

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

Author information

Andrey D. Protasov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 744-41-26; e-mail: cross82@mail.ru

Aleksandr V. Zhestkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 445-14-90; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Preventive Vaccination And Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Serum; Professor at Department of Epidemiology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru

Evgeniy A. Korymasov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Surgery, Institute of Postgraduate Medical Training; Vice-Rector for Medicine, Director of Institute of Postgraduate Medical Training; Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 608-00-41; e-mail: korymasov@mail.ru

Mikhail L. Shteyner, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Surgery with Course of Endoscopy, Institute of Postgraduate Medical Training; Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917-108-03-99; e-mail: iishte@yandex.ru

Yuriy V. Tezikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology No.1, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 685-44-85; e-mail: yra.75@inbox.ru

Igor' S. Lipatov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No.1, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 262-92-70; e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Valentina P. Reshetnikova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 608-53-48; e-mail: microbiology@samsmu.ru

Natal'ya E. Lavrent'yeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 009-55-74; e-mail: lavrenteva.natalia@yandex.ru

Abstract

The aim of this study was to assess long-term effects of pneumococcal vaccination with 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23) and 13-valent conjugate vaccine (PCV13) in patients with bronchial asthma. **Methods.** One hundred and three patients with mild to severe asthma were involved. They were randomly assigned to vaccination with PCV13, or PPV23, or PPV23 followed by PCV13, or vice versa. Clinical efficacy of vaccination was evaluated using number of asthma exacerbation a year before and 1 and 4 years after the vaccination; need in antibiotics a year before and 1 and 4 years after the vaccination; and number of hospitalizations due to asthma exacerbation a year before and 1 and 4 years after the vaccination. **Results.** In a year after vaccination, number of patients who had not experienced asthma exacerbation increased significantly in PPV23, PPV23/PCV13, and PCV13/PPV23 groups ($p < 0.01$ to $p < 0.001$). In 4 years after vaccination, number of patients without exacerbations increased significantly in PCV13/PPV23 group only (48.1%; $p < 0.01$). Number of patients who did not require hospitalization due to asthma exacerbation increased significantly in PCV13 group only (81.8%; $p < 0.05$). **Conclusion.** The authors proposed a hypothesis of impact of pneumococcal vaccines on immunopathogenesis of bronchial asthma. The authors consider vaccination against pneumococcus using PCV13 followed by PPV23 should be a part of the basic therapy of asthma.

Key words: bronchial asthma, vaccination, polysaccharide pneumococcal vaccine, conjugate pneumococcal vaccine, clinical efficacy, long-term effects, mechanism of action.

For citation: Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Korymasov E.A., Shteyner M.L., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Reshetnikova V.P., Lavrent'yeva N.E. Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 193–199 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199

Бронхиальная астма (БА) является распространенной хронической бронхолегочной патологией, которая при недостаточно эффективном лечении может существенно усложнять повседневную жизнь пациентов и даже приводить к преждевременному летальному исходу. В настоящее время распространенность БА среди населения повсеместно возрастает [1–3].

Значительное число больных БА, наряду с сенсibilизацией к наиболее этиологически значимым аллергенам (пыльцевым, бытовым, эпидермальным, грибковым и др.), также могут быть сенсibilизированы также к аллергенам бактериальной природы, в т. ч. пневмококка. Микроорганизмы у больных БА, как правило, оказывают двоякое действие: с одной стороны, они сенсibilизируют организм, а с дру-

гой – бактериальная инфекция, в т. ч. вызываемая *Streptococcus pneumoniae*, может приводить к развитию хронического неспецифического воспаления бронхов, усиливая таким образом их гиперреактивность [4, 5].

Непосредственное и позитивное влияние на активность эпидемического процесса при пневмококковой инфекции оказывает вакцинопрофилактика. До недавнего времени вакцинация против данного заболевания проводилась с помощью только одной полисахаридной вакцины. В настоящее время для вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции на территории Российской Федерации, как и во всем мире, доступны 2 вакцинных препарата: 23-валентная полисахаридная пневмококковая

вакцина (ППВ-23) и 13-валентная конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина (ПКВ-13). Необходимо отметить, что эти препараты применяются в основном для профилактики пневмококковой инфекции, в то время как их терапевтические свойства остаются малоизученными [6].

У существующих вакцин отмечается ряд недостатков. Для ПКВ-13 характерны следующие:

- формирование строгого серотипового иммунитета при ограниченном количестве вакцинных серотипов;
- массовая вакцинация ПКВ-13 способствует смене циркулирующих серотипов в популяции. Приходящие на смену невакцинные серотипы пневмококка могут вызывать тяжелые заболевания.

ППВ-23 характеризуется следующими негативными эффектами:

- отсутствие выраженного бустерного эффекта;
- недостаточный эффект при применении у детей в возрасте до 2 лет;
- не оказывает влияния на носительство;
- не предупреждает формирование антибиотикорезистентных штаммов.

В Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (*Global Initiative For Asthma*, GINA) утверждается, что данных, обосновывающих проведение рутинной вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с БА, пока недостаточно [7].

При использовании вакцин против пневмококка может снизиться распространение антибиотикорезистентных штаммов, появляющихся в результате неконтролируемого применения антибактериальных препаратов. Идея использования вакцинопрофилактики в борьбе с антибиотикорезистентностью также описана в Распоряжении Правительства РФ от 25.09.17 № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».

Таким образом, вопрос об оптимальной схеме применения пневмококковых вакцин у пациентов с БА остается нерешенным. Отсутствует доказательная база, характеризующая преимущества определенной схемы вакцинации против пневмококковой инфекции у больных БА при раздельном или последовательном введении полисахаридных и конъюгированных полисахаридных вакцин. Учитывая изложенное, возникает необходимость разработки оптимальной схемы вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с БА с учетом изменения клинических показателей.

Целью данного исследования явилась оценка отдаленных клинических результатов вакцинации конъюгированной полисахаридной и полисахаридной пневмококковыми вакцинами при раздельном и последовательном их применении с определением оптимальной схемы вакцинации у взрослых больных БА; предложена гипотетическая схема влияния противопневмококковой вакцинации на иммунопатогенез БА.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 103$) с легким интермиттирующим, легким персистирующим, среднетяжелым и тяжелым течением БА, подписавшие информированное согласие согласно протоколу исследования от 05.09.12 № 122, одобренному Комитетом по биоэтике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование зарегистрировано на международном сайте *ClinicalTrials.gov* (№ NCT02787863, Национальный институт здоровья США). Диагноз заболевания установлен в соответствии с критериями GINA (2016).

Пациенты с БА, принимавшие участие в исследовании, были разделены на 4 группы:

- 1-я ($n = 33$; средний возраст – 52,5 (стандартное отклонение – 15,3) года [минимум – 19; медиана – 55; максимум – 78]; 11 мужчин); вакцинация ПКВ-13;
- 2-я ($n = 25$; медиана возраста – 53 года; интерквартильная широта [45,5; 60]; 6 мужчин); вакцинация ППВ-23;
- 3-я ($n = 18$; средний возраст – 52,5 [34; 59] года; 6 мужчин); вакцинация ППВ-23; через 12 мес. – ПКВ-13;
- 4-я ($n = 27$; средний возраст – 51 [35,8; 64] год; 9 мужчин); вакцинация ПКВ-13; через 2 мес. – ППВ-23.

В соответствии с протоколом завершили исследование 102 пациента; 1 пациент из 1-й группы отозвал информированное согласие, в связи с этим его данные были исключены из анализа. В табл. 1 приведена характеристика участников в зависимости от возраста и тяжести БА.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет с установленным диагнозом БА любой степени тяжести;
- отказ от вакцинации против вируса гриппа в течение 4 ближайших лет;
- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в клиническом исследовании;
- способность выполнять требования протокола;
- для женщин детородного возраста – отрицательный результат теста на беременность перед вакцинацией (человеческий хорионический гонадотропин).

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 и старше 80 лет;
- вакцинация против пневмококковой инфекции в анамнезе;
- планируемая вакцинация против вируса гриппа в течение 4 ближайших лет;
- применение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес. до начала клинического исследования;

Таблица 1
Характеристика пациентов с бронхиальной астмой по возрасту и тяжести заболевания (1–4-я группы)
Table 1
Age and severity of the disease in patients with bronchial asthma (groups 1 to 4)

Степень тяжести течения БА	1-я группа (ПКВ-13)		2-я группа (ППВ-23)		3-я группа (ППВ-23 / ПКВ-13)		4-я группа (ПКВ-13 / ППВ-23)	
	возраст, годы	всего, n (%)	возраст, годы	всего, n (%)	возраст, годы	всего, n (%)	возраст, годы	всего, n (%)
Легкая интермиттирующая	49,3 (14,9) [37; 45; 66]	3 (9)	20	1 (4)	21	1 (6)	–	–
Легкая персистирующая	53,7 (21,3) [19; 61,5; 78]	10 (30) [37; 54; 67]	56,1 (8,8)	11 (44) [54; 65]	54	6 (33) [22; 51; 70]	47,9 (16,1)	18 (67)
Средней тяжести	53,6 (14) [22; 58; 73]	14 (43) [27; 48,5; 64]	46,3 (12,7)	8 (32) [28; 51; 65]	48,4 (12,6)	10 (55) [24; 40,5; 58]	40,8 (16,3)	4 (15)
Тяжелая	49,5 (7,9) [40; 49; 61]	6 (18) [27; 52; 57]	44,8 (13)	5 (20)	28	1 (6) [44; 64; 66]	57,2 (10,8)	5 (18)
Итого	52,5 (15,3) [19; 55; 78]	33 (100) [45,5; 60]	53	25 (100) [34; 59]	52,5	18 (100) [35,8; 64]	51	27 (100)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина; данные нормально распределенных величин представлены в виде среднего (стандартное отклонение) [min; медиана; max]. Величины с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильной ширины.

Notes. ПКВ-13: conjugate pneumococcal 13-valent vaccine; ППВ-23: 23-valent polysaccharide vaccine; values with normal distribution are presented as mean (SD) [min; median; max]. Values with non-normal distribution are presented as median and interquartile range.

- длительное применение (> 14 дней) иммуносупрессивных препаратов за 6 мес. до начала исследования;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммунодефицитное состояние;
- наличие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений функции печени и почек, установленных при физикальном обследовании на 1-м визите;
- выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания в стадии обострения, включая любые клинически важные обострения хронических заболеваний легких, печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным обследованием;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе, аутоиммунные заболевания;
- наличие острых инфекционных и / или неинфекционных заболеваний в течение 1 мес. до начала исследования;
- хроническое злоупотребление алкоголем и / или употребление наркотиков в анамнезе;
- кормление грудью;
- беременность;
- участие в другом клиническом исследовании в течение последних 3 мес.;
- наличие в анамнезе или в настоящее время онкогематологических и других онкологических заболеваний;
- положительная реакция на вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты В и С.

Наблюдение пациентов проводилось врачом-исследователем в амбулаторных условиях, а при необходимости госпитализации – в условиях стационара.

Участники, соответствующие критериям включения / исключения, на фоне базисной терапии основного заболевания получили соответствующую протоколу схему вакцинации против пневмококковой инфекции. Вакцины вводились внутримышечно

в дельтовидную мышцу плеча. Объем групп определялся количеством имеющихся вакцин. Пациенты распределялись подряд сначала в 1-ю, потом во 2-ю, 3-ю и 4-ю группы соответственно (последовательная рандомизация).

Все больные получали базисную бронхолитическую и противовоспалительную терапию в соответствии с тяжестью заболевания. Пациенты анализируемых групп исходно были сопоставимы по объему получаемой базисной терапии БА, которая на протяжении всего периода исследования не менялась. Вакцинация проводилась амбулаторно в период ремиссии основного заболевания с наблюдением в течение 4 лет после вакцинации.

Для вакцинации использовались следующие препараты:

- Пневмо-23 (серия J0186-5; срок годности – апрель 2014) – пневмококковая полисахаридная поливалентная вакцина (Санофи Пастер, Франция); содержит очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 серотипов; 1 доза вакцины составляет 0,5 мл;
- Превенар-13 (серия F96122; срок годности – сентябрь 2014) – полисахаридная конъюгированная адсорбированная вакцина (Пфайзер, США); содержит капсульные полисахариды 13 серотипов *S. pneumoniae*, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM¹⁹⁷ и адсорбированные на алюминия фосфате; 1 доза вакцины составляет 0,5 мл.

Клиническая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у больных БА оценивалась по следующим критериям:

- число обострений БА за 1 год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после вакцинации;
- число курсов антибактериальной химиотерапии (АБХТ) за 1 год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после иммунизации;
- число госпитализаций по поводу обострений БА за 1 год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после иммунизации.

Под обострением БА понималось ухудшение симптомов БА, функции легких или увеличение применения короткодействующих бронходилататоров длительностью ≥ 2 дней, потребность в применении системных глюкокортикостероидов (ГКС) или увеличение дозы ингаляционных ГКС по крайней мере на 3 дня, обращение в приемное отделение вследствие симптомов БА, по поводу которых потребовалось применение системных ГКС.

Под числом курсов АБХТ понималось число курсов приема антибактериальных препаратов за 1 год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после вакцинации по причине обострения БА, а также по любым другим причинам, не связанным с БА.

Под госпитализацией понималось поступление пациента на лечение в стационар по поводу БА как в плановом порядке, так и по экстренным показаниям. В ходе работы собиралась информация обо всех госпитализациях за 1 год до и в течение 1-го и 4-го годов после вакцинации.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием специализированного лицензированного программного обеспечения *StatPlus Pro 6.2.0.0* (лицензия № 2883). Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения (стандартное отклонение) [*min*; медиана; *max*]; признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде медианы [интерквартильной широты]. Качественные признаки представлены в виде *n* (%). Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного двустороннего критерия Фишера для независимых выборок и критерия МакНемара в случае зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинический эффект вакцинации

В табл. 2 приведено число пациентов без обострений БА, курсов АБХТ и госпитализаций на протяжении 1 года до вакцинации, а также 1-го и 4-го годов после вакцинации против пневмококковой инфекции в исследуемых группах.

По результатам анализа данных, приведенных в табл. 2, показано, что через 1 год после вакцинации число пациентов без обострений БА было значимо выше исходных показателей при схемах вакцинации ППВ-23 (56 %; $p < 0,001$), ППВ-23 / ПКВ-13 (38,8 %; $p < 0,01$) и ПКВ-13 / ППВ-23 (74,1 %; $p < 0,01$). Через 4 года после вакцинации только в группе ПКВ-13 / ППВ-23 отмечалось значимое увеличение числа пациентов без обострений БА по сравнению с исходным значением, составившее 48,1 % ($p < 0,01$). В отношении числа больных БА, не принимавших АБХТ на 1-м и 4-м годах после вакцинации, значимых различий по сравнению с исходными показателями не выявлено. Через 1 год у пациентов с БА все схемы вакцинации, кроме ПКВ-13 / ППВ-23, приводили к значимому увеличению числа больных без госпитализаций, через 4 года только в группе ПКВ-13 выявлено значительное увеличение числа пациентов с БА без госпитализаций по сравнению с исходным показателем (81,8 % vs 54,5 %; $p < 0,05$).

В табл. 3 приведено среднее число обострений, курсов АБХТ и госпитализаций на 1 пациента исходно, на протяжении 1-го и 4-го годов в зависимости от использованной схемы вакцинации у больных БА. Через 4 года в результате вакцинации по схеме ПКВ-13 / ППВ-23 снизилось среднее число обострений (0,56) на 1 пациента, курсов АБХТ (0,56) и госпитализаций (0,04).

По результатам настоящего исследования предложена гипотетическая схема влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на иммунопатогенез БА (см. рисунок). Как известно, распознав антиген, в качестве которого могут выступать антигены *S. pneumoniae*, Т-клетки активируются, однако характер дифференцировки находится в сильной зависимости от цитокиновой среды. В частности для Th2-дифференцировки необходимо наличие высоких концентраций интерлейкина (IL)-4 и низких – IL-12. IL-4 продуцируется тучными клетками и базофилами, но не дендритными клетками. Под действием IL-4 Th0 дифференцируются в Th2-лимфоциты, которые продуцируют IL-4, IL-5, IL-13 и другие, обуславливая противогельминтную защиту и развитие эозинофильного типа воспаления. Показано, что вакцинация больных БА

Таблица 2
Динамика клинического течения бронхиальной астмы при различных схемах вакцинации
Table 2
Change in clinical course of bronchial asthma in different vaccination schedules

Препарат и схема введения	Число пациентов в группе, <i>n</i>	Число пациентов, <i>n</i> (%):								
		без обострений			не принимавших АБХТ			без госпитализаций		
		до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года	до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года	до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года
ПКВ-13	33	5 (15,2)	28 (84,8)	11 (33,3)	12 (36,4)	29 (87,9)	21 (63,6)	18 (54,5)	32 (96,9)***	27 (81,8)*
ППВ-23	25	0 (0)	14 (56)***	4 (16)	6 (24)	16 (64)	8 (32)	15 (60)	24 (96)***	16 (64)
ППВ-23 / ПКВ-13	18	1 (5,6)	7 (38,8)**	5 (27,8)	4 (22,2)	9 (50)	7 (38,9)	11 (61,1)	17 (94,4)**	14 (77,8)
ПКВ-13 / ППВ-23	27	2 (7,4)	20 (74,1)**	13 (48,1)**	7 (25,9)	16 (59,3)	18 (66,7)	20 (74,1)	21 (77,8)	26 (96,3)

Примечание: АБХТ – антибактериальная химиотерапия; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина; * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе; ** – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе; *** – $p < 0,001$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе.

Notes. ПКВ-13: conjugate pneumococcal 13-valent vaccine; ППВ-23: 23-valent polysaccharide vaccine; *; $p < 0.05$ compared to the baseline; **; $p < 0.01$ compared to the baseline; ***; $p < 0.001$ compared to the baseline.

Таблица 3

Среднее число обострений, курсов антибактериальной химиотерапии и госпитализаций на 1 пациента исходно, на протяжении 1-го и 4-го годов в зависимости от использованной схемы вакцинации при бронхиальной астме

Table 3

Mean numbers of exacerbations, antibacterial courses and hospitalizations per one patient at baseline and during the first and the fourth years in dependence of vaccination schedule in patients with bronchial asthma

Схема вакцинации	Число пациентов в группе, n	Среднее число (всего):								
		обострений			курсов АБХТ			госпитализаций		
		до вакцинации	1-й год	4-й год	до вакцинации	1-й год	4-й год	до вакцинации	1-й год	4-й год
ПКВ-13	33	2,24 (74)	0,24 (8)	0,85 (28)	1,12 (37)	0,12 (4)	0,69 (23)	0,73 (33)	0,03 (1)	0,3 (10)
ППВ-23	25	2,68 (67)	0,64 (16)	1,2 (30)	1,68 (42)	0,56 (14)	1,44 (36)	0,56 (14)	0,04 (1)	0,56 (14)
ППВ-23 / ПКВ-13	18	2,39 (43)	1,22 (22)	1 (18)	1,72 (31)	1,06 (19)	1,06 (19)	0,56 (10)	0,06 (1)	0,44 (8)
ПКВ-13 / ППВ-23	27	1,89 (51)	0,44 (12)	0,56 (15)	1,44 (39)	0,48 (13)	0,56 (15)	0,48 (13)	0,26 (7)	0,04 (1)

Примечание: БА – бронхиальная астма; АБХТ – антибактериальная химиотерапия; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина.

Notes. ПКВ-13: conjugate pneumococcal 13-valent vaccine; ППВ-23: 23-valent polysaccharide vaccine; АБХТ: antibacterial therapy.

против пневмококковой инфекции способствует снижению уровня специфических иммуноглобулинов (Ig) Е с одновременным повышением концентрации блокирующих IgG, т. е. обладает эффектом, наблюдаемым при аллерген-специфической иммунотерапии аллергических заболеваний. Этим может быть объяснен благоприятный эффект противопневмококковой вакцинации при БА, заключающийся в снижении специфической сенсибилизации к пневмококку (см. рисунок, цифра 1). Однако по всей вероятности, для реализации данного эффекта в полном объеме требуется значительное время.

В случае наличия высоких концентраций IL-12 Th0 дифференцируются в Th1-лимфоциты, которые продуцируют преимущественно интерферон (IFN)-γ, обуславливая защиту против внутриклеточных патогенов. Вакцинация пациентов с БА против пневмококковой инфекции может способствовать сдвигу иммунного ответа в сторону Th1, что будет способствовать снижению частоты вирусных инфек-

ций и инфекций, обусловленных внутриклеточными патогенами (см. рисунок, цифра 3).

Наконец, если в окружающей среде имеется высокое содержание IL-6, то Th0 дифференцируются в Th17-лимфоциты, которые продуцируют IL-17, обуславливая защиту против внеклеточных патогенов и развитие нейтрофильного типа воспаления. Вакцинация пациентов с БА против пневмококковой инфекции способствует элиминации *S. pneumoniae*, что может уменьшать выраженность обусловленного Th17-нейтрофильного воспаления; с другой стороны, возможное усиление выработки IL-17 на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции у больных БА может приводить к активизации защиты против других внеклеточных патогенов (см. рисунок, цифра 4).

Кроме того, вакцинация против *S. pneumoniae* больных БА предупреждает контаминацию пневмококком у неинфицированных пациентов с БА, что делает невозможным захват антигена *S. pneu-*

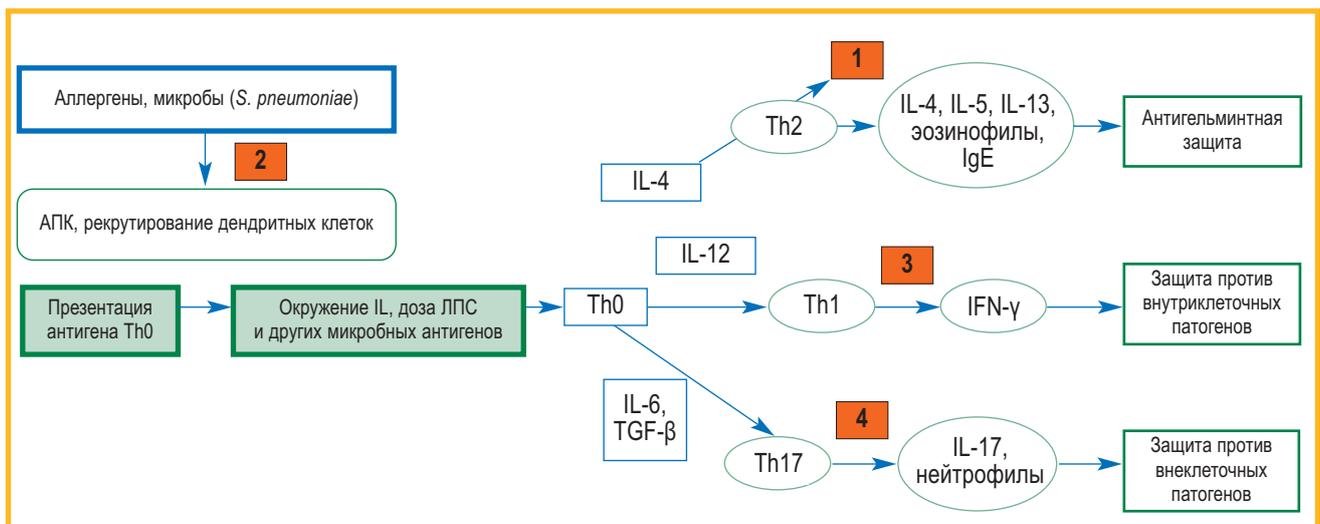


Рисунок. Гипотетическая схема влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на иммунопатогенез бронхиальной астмы

Примечание: АПК – антигенпрезентирующие клетки; IL – интерлейкин; ЛПС – липополисахарид; IFN – интерферон; TGF-β (transforming growth factor) – трансформирующий фактор роста-β.

Figure. Hypothetic scheme of impact of pneumococcal vaccination on immunopathogenesis of asthma

Notes. АПК: antigen-presenting cells; IL: interleukin; ЛПС: lipopolysaccharide; IFN: interferon; TGF-β: transforming growth factor.

toniae антигенпрезентирующими клетками и запуск отдельных звеньев механизма иммунопатогенеза БА (см. рисунок, цифра 2).

Заключение

По результатам изложенного можно предположить, что на уровнях иммунопатогенеза БА вакцинация ПКВ-13 / ППВ-23, возможно, оказывает следующие эффекты:

- снижение уровней специфических IgE при одновременном увеличении содержания блокирующих IgG (см. рисунок, цифра 1) – эффект, аналогичный наблюдаемому при аллерген-специфической иммунотерапии аллергических заболеваний;
- предупреждение контаминации *S. pneumoniae* у неинфицированных пациентов с БА, что делает невозможным захват антигена *S. pneumoniae* антигенпрезентирующими клетками и запуск отдельных звеньев механизма иммунопатогенеза БА (см. рисунок, цифра 2);
- снижение частоты вирусных инфекций и инфекций, обусловленных внутриклеточными патогенами (см. рисунок, цифра 3);
- элиминация *S. pneumoniae* у больных БА, приводящая к снижению выраженности нейтрофильного воспаления, а также возможное увеличение выработки IL-17 с активацией защиты против внеклеточных патогенов и предупреждением контаминации другими бактериальными возбудителями (см. рисунок, цифра 4).

Для подтверждения и уточнения механизма действия вакцинации против пневмококковой инфекции на иммунопатогенез БА требуются дальнейшие исследования. Таким образом, по результатам настоящего долгосрочного исследования пациентам с БА показано введение в комплекс базисной терапии вакцинации ПКВ-13 с последующим введением ППВ-23.

Благодарности

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Acknowledgements

The publication is supported by Pfizer LLC. The author's opinion could differ from the official position of the company.

Литература

1. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. Первые результаты применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у больных хронической бронхолегочной патологией: оценка безопасности и переносимости. *Российский аллергологический журнал*. 2013; (4): 18–23.

2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Согласованные рекомендации по применению антихолинэргического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2015; 25 (2): 143–150. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150.
3. Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М.: АТМО; 2016.
4. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В., Жирова С.Н. Применение вакцины «PNEUMO-23» в комплексной терапии детей с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология*. 2004; 5 (1): 89–90.
5. Костинов М.П., Протасов А.Д., Благовидов Д.А. и др. Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (3): 65–69.
6. Костинов М.П., ред. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей. М.: Арт-студия «Созвездие»; 2013.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available at: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf

Поступила 02.04.18

References

1. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. The first results of vaccination with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine in patient with chronic bronchopulmonary diseases: an assessment of safety and tolerability. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2013; (4): 18–23 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Consensus guidelines on use of long-term anticholinergic tiotropium in the therapy of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (2): 143–150. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150 (in Russian).
3. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., eds. A Handbook on Clinical Immunology in Respiratory Medicine. Moscow: АТМО; 2016 (in Russian).
4. Lukachev I.V., Kostinov M.P., Shabalina S.V., Zhirova S.N. Use of Pneumo-23 vaccine in therapy of children with bronchial asthma. *Allergologiya i immunologiya*. 2004; 5 (1): 89–90 (in Russian).
5. Kostinov M.P., Protasov A.D., Blagovidov D.A., et al. Prevention of infectious loss: a strategy of vaccination against respiratory infections in patients with chronic respiratory diseases. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (3): 65–69 (in Russian).
6. Kostinov M.P., ed. Vaccination of adult patients with respiratory diseases. Moscow: Sozvezdiye; 2013 (in Russian).
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available at: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf

Received April 02, 2018

Моделирование риска развития респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию

Е.Д.Баздырев¹, О.М.Поликутина¹, Ю.С.Слепынина¹, Е.С.Каган², К.Е.Глинчиков², О.Л.Барбараш²

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровский государственный университет»: 650043, Кемерово, ул. Красная, 6

Информация об авторах

Баздырев Евгений Дмитриевич – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Поликутина Ольга Михайловна – д. м. н., заведующая лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (905) 900-20-55; e-mail: ompol@rambler.ru

Слепынина Юлия Сергеевна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (905) 962-59-54; e-mail: Yulia42@rambler.ru

Каган Елена Сергеевна – к. т. н., заведующая кафедрой прикладной математики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кемеровский государственный университет»; тел.: (923) 612-64-11; e-mail: kaganes@mail.ru

Глинчиков Константин Евгеньевич – старший преподаватель кафедры прикладной математики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кемеровский государственный университет»; тел.: (950) 580-24-31; e-mail: glkonst@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (905) 969-64-35; e-mail: olb61@mail.ru

Резюме

Цель исследования заключалась в выявлении наиболее значимых факторов неблагоприятного прогноза развития респираторных осложнений (РО) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после проведения планового коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ИБС ($n = 662$), рандомизированные в зависимости от наличия заболеваний респираторной системы и вентиляционных нарушений на 3 группы: 1-ю составили 48 (7,2 %) больных с патологией респираторной системы без обструктивных нарушений, 2-ю – 248 (37,5 %) лиц с заболеваниями легких и обструкцией дыхательных путей, 3-ю – 366 (55,3 %) пациентов без заболеваний и инструментальных признаков вентиляционных нарушений. Проведен анализ развития РО в зависимости от исходной функции легких с последующим математическим моделированием прогнозирования данных осложнений. **Результаты.** Показано, что в раннем послеоперационном периоде РО развились в 73 (11 %) случаях, преимущественно у лиц с признаками бронхообструкции перед операцией. Так, осложнения в данной группе регистрировались в 20,9 % случаев, тогда как при респираторной патологии легких, но без вентиляционных нарушений, они развивались в 2,5 раза реже, а у пациентов с изолированной ИБС – в 4,5 раза реже. С позиции большей значимости риска развития РО из клинико-anamnestических данных выделены такие факторы, как пол и возраст пациента, дооперационные показатели функционального класса стенокардии и хронической сердечной недостаточности, а также наличие в анамнезе постоянной формы фибрилляции предсердий. Более высокий риск развития РО отмечался в том случае, если в предоперационном периоде были получены более низкие значения прогностических параметров, таких как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), ОФВ₁ / ФЖЕЛ и более высокие показатели общей емкости и остаточного объема легких. Установлено также, что изменения уровня функциональной остаточной емкости и диффузионной способности легких, скорректированной по уровню гемоглобина, значимого влияния на риск развития данного типа осложнения не оказывали. При наличии хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ИБС после КШ закономерно значимо увеличивался риск развития РО. **Заключение.** Показано, что прогноз развития РО при выполнении КШ у пациентов со стабильной ИБС и обструктивным типом вентиляционных нарушений менее благоприятен. При прогнозировании развития РО показана высокая прогностическая значимость ряда клинико-anamnestических факторов и различные отклонения параметров дыхания (выше или ниже прогностических значений).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, риск развития респираторных осложнений, коронарное шунтирование.

Для цитирования: Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Каган Е.С., Глинчиков К.Е., Барбараш О.Л. Моделирование риска развития респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 200–210. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-200-210

A modeling of risk of respiratory complications in patients with ischaemic heart disease underwent coronary bypass surgery

Evgeniy D. Bazdyrev¹, Olga M. Polikutina¹, Yuliya S. Slepynina¹, Elena S. Kagan², Konstantin E. Glinchikov², Olga L. Barbarash²

1 – Federal Research Institute of Complex Cardiovascular Diseases: Sosnovy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russia;

2 – Kemerovo Federal State University: ul. Krasnaya 6, Kemerovo, 650043, Russia

Author information

Evgeniy D. Bazdyrev, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Neurovascular Pathology, Federal Research Institute of Complex Cardiovascular Diseases; tel.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Ol'ga M. Polikutina, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Diagnostic Methods, Federal Research Institute of Complex Cardiovascular Diseases; tel.: (905) 900-20-55; e-mail: ompol@rambler.ru

Yuliya S. Slepynina, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Diagnostic Methods, Federal Research Institute of Complex Cardiovascular Diseases; tel.: (905) 962-59-54; e-mail: Yulia42@rambler.ru

Elena S. Kagan, Candidate of Engineering, Head of Department of Applied Mathematics, Kemerovo Federal State University; tel.: (923) 612-64-11; e-mail: kaganes@mail.ru

Konstantin E. Glinchikov, Senior Teacher, Department of Applied Mathematics, Kemerovo Federal State University; tel.: (950) 580-24-31; e-mail: glkonst@mail.ru

Ol'ga L. Barbarash, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Federal Research Institute of Complex Cardiovascular Diseases; tel.: (905) 969-64-35; e-mail: olb61@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate the most significant poor prognostic factors of respiratory complications in patients with ischaemic heart disease (IHD) underwent coronary bypass surgery with artificial circulation. **Methods.** Patients with IHD ($n = 662$) were included in the study and were randomized in three groups according to presence of respiratory comorbidity: 48 (7.2%) patients with non-obstructive respiratory disorders, 248 (37.5%) patients with obstructive lung diseases, and 366 (55.3%) patients without respiratory comorbidity and without ventilation abnormalities. Given the baseline lung function, respiratory complications were analyzed with subsequent mathematic modelling to predict these complications. **Results.** Early post-surgery respiratory complications were diagnosed in 73 (11%) cases and were more likely in patients with baseline bronchial obstruction. In the latter group, respiratory complications were diagnosed in 20.9% of patients and were 2.5-fold more frequent compared to patients without ventilation abnormalities and 4.5-fold more frequent compared to IHD patients without respiratory comorbidity. The risk of respiratory complications was related to gender, age, functional class of IHD and chronic heart failure before the surgery, and stable atrial fibrillation. The risk of respiratory complications was higher in patients with lower FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, ratio and higher total lung capacity and residual volume. Functional residual capacity and transfer-coefficient adjusted for hemoglobin were not related to the risk of respiratory complications. Patients with comorbidity of IHD and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) had significantly higher risk of post-surgery respiratory complications. **Conclusion.** The prognosis of respiratory complications after coronary bypass surgery was worse in patients with stable IDH and obstructive ventilation abnormalities. Several demographic, clinical and functional respiratory parameters had high positive or negative prognostic values. **Key words:** ischaemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, risk of respiratory complications, coronary bypass surgery.

For citation: Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Kagan E.S., Glinchikov K.E., Barbarash O.L. A modeling of risk of respiratory complications in patients with ischaemic heart disease underwent coronary bypass surgery. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 200–210 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-200-210

В настоящее время коморбидному фону пациентов, готовящихся к проведению хирургической реваскуляризации миокарда, уделяется огромное внимание ввиду повышенного риска развития послеоперационных осложнений [1–4]. С увеличением опыта в данной области хирургии кардиальные факторы риска, такие как функциональный класс (ФК) стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН), несколько утратили свою прогностическую ценность, уступив место ряду экстракардиальных факторов, таких как почечная дисфункция, сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и т. п. [2–7]. Наличие сопутствующих заболеваний является одним из важных факторов, повышающих вероятность развития ранних и поздних осложнений и ограничивающих эффективность коронарного шунтирования (КШ) [1–7]. При этом послеоперационные бронхолегочные осложнения, продлевающие пребывание пациента в стационаре и повышающие стоимость лечения и смертность пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), являются одними из наиболее распространенных в кардиохирургии [8]. На сегодняшний день общепризнанной шкалой, оценивающей риск кардиохирургического вмешательства и учитывающей наличие у пациента хронического заболевания легких, является шкала оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation – EuroSCORE II*). Однако в расчет рисков при помощи

данной шкалы включены только те пациенты с патологией бронхолегочной системы (БЛС), которые длительное время перед операцией получали бронходилатирующие препараты и глюкокортикостероиды (ГКС), что является ограничением для ее использования. Однако при оценке с помощью указанной шкалы не учитывается сам факт наличия патологии респираторной системы, а также исходное функциональное состояние системы вентиляции и диффузии в легких. В подтверждение важности прогностической оценки исходного состояния респираторной системы по результатам ряда исследований продемонстрировано, что снижение отдельных показателей функции легких может служить фактором, обуславливающим развитие респираторных осложнений (РО), а также выступать в качестве маркера 5-летней выживаемости пациентов после проведения КШ [9]. Однако исследования, посвященные выявлению связи исходного респираторного статуса с развитием РО у пациентов с ИБС, подвергшихся плановому КШ, немногочисленны [5, 10], а результаты их неоднозначны.

На сегодняшний день остается актуальным определение наиболее значимых факторов, влияющих как на развитие ранних послеоперационных осложнений, так и на отдаленный прогноз. Цель работы заключалась в выявлении наиболее значимых факторов неблагоприятного прогноза развития РО у пациентов с ИБС после планового КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы

Обследованы пациенты с ИБС ($n = 662$), поступившие в клинику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (ФГБНУ «НИИ КПССЗ») в период 2011–2012 гг. для проведения планового КШ. До включения в исследование пациентами подписано информированное согласие установленной формы, одобренной локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Протокол от 29.06.11 № 33.

Группы формировались по наличию патологии БЛС и обструктивного типа нарушения вентиляции. Таким образом, 1-ю группу составили 48 (7,2 %) больных с патологией БЛС без выявленных обструктивных нарушений вентиляционной функции легких; 2-ю – 248 (37,5 %) пациентов с заболеваниями легких и различной выраженностью обструкции дыхательных путей; 3-ю – 366 (55,3 %) пациентов без заболеваний и инструментальных признаков поражения респираторной системы.

В 1-ю группу включены 46 (95,8) больных хроническим бронхитом и 2 (4,2 %) – контролируемой бронхиальной астмой, получавших базисную комбинированную терапию ингаляционными ГКС (иГКС) и длительно действующими β_2 -агонистами. Доза иГКС по беклометазону дипропионату была средней (200–400 мкг в сутки); 2-ю группу составили пациенты с ХОБЛ различной степени выраженности

по классификации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*): I стадии – 121 (48,8 %), II – 103 (41,5 %), III – 24 (9,7 %). Обследованные 2-й группы не получали терапию бронходилататорами и ГКС.

В результате сравнительного анализа (табл. 1) обращает на себя внимание более высокая распространенность ранее перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также СД у пациентов с обструктивными нарушениями вентиляционной функции легких (пациентов 2-й группы).

У всех пациентов проведено КШ в условиях нормотермического ИК с гемодилюцией на уровне гематокрита 25–30 %. В среднем по группе длительность ИК составила 90 (66,0; 107,0) мин, количество дистальных анастомозов – $2,73 \pm 0,88$ (максимум 5), количество наложенных шунтов – $2,55 \pm 0,82$ (максимум 4). Длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) после операции составила 625 (530,0; 832,5) мин. Длительность пребывания в отделении реанимации в среднем по группе составила $1,28 \pm 1,08$ суток, при этом 83 (13 %) пациента находились в отделении реанимации > 24 ч.

При исследовании респираторной системы проводились спирометрия, бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких. В ходе проведения теста определялись и оценивались показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю

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

Table 1
Comparison of patients with ischaemic heart disease in dependence of respiratory comorbidity (median; interquartile range)

Клинико-anamнестические факторы	1 (1-я группа)	2 (2-я группа)	3 (3-я группа)	p
	48 (7,2 %)	248 (37,5 %)	366 (55,3 %)	
Средний возраст, годы	59,0 (54,0; 62,0)	59,0 (54,0; 65,0)	59,0 (55,0; 64,0)	$p_{1-2-3} \geq 0,05$
Мужчины, n (%)	29 (60,4)	181 (72,9)	256 (69,9)	$p_{1-2-3} \geq 0,05$
Наличие АГ, n (%)	45 (93,7)	227 (91,5)	338 (92,4)	$p_{1-2-3} \geq 0,05$
Средний ФК стенокардии	2,5 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	$p_{1-2-3} \geq 0,05$
ИМ в анамнезе, n (%)	37 (77,1)	195 (78,6)	264 (72,1)	$p_{1-2-3} < 0,05$ $p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} = 0,039$
Средний ФК ХСН	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	$p_{1-2-3} \geq 0,05$
СД 2-го типа в анамнезе, n (%)	12 (25,0)	93 (37,5)	84 (22,9)	$p_{1-2-3} < 0,05$ $p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} = 0,007$
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (4,2)	36 (14,5)	10 (2,7)	$p_{1-2-3} < 0,05$ $p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} = 0,001$

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

секунду (ОФВ₁) и индекс Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), внутригрудного объема (ВГО), остаточного объема легких (ООЛ). Кроме того, методом однократной задержки дыхания определялась диффузионная способность легких по оксиду углерода (DL_{CO}). При проведении данного исследования рассчитывалась DL_{CO}, скорректированная по уровню гемоглобина (DL_{CO}корр.).

Все исследования респираторной функции легких проводились на бодиплетизмографе *EliteDI-220v* (Medical Graphics Corporation, США) в соответствии с критериями Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS). Расчет показателей осуществлялся автоматически по прилагаемой к оборудованию компьютерной программе *BreezeSuite 6.2*. Результаты исследования функции легких представлены в процентах, интерпретация полученных данных осуществлялась на основании отклонений полученных величин от должных значений, что упрощает сравнение групп, исключая из процедуры стандартизацию по возрасту, массе тела, росту и полу [11]. За норму, а также отклонения показателей исследования респираторной функции принимались параметры, пред-

ложенные Л.Л.Шиком и Н.Н.Канаевым (1985), для оценки DL_{CO} – рекомендации ATS / ERS (2005).

При анализе основных показателей спирометрии, бодиплетизмографии и определения DL_{CO} у пациентов анализируемых групп установлен ряд различий (табл. 2). Так, уровни ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL_{CO} при наличии заболеваний легких (1-я и 2-я группы), были закономерно ниже, чем значения соответствующих показателей у больных без сопутствующей патологии легких, причем более низкими значениями параметров дыхания характеризовались пациенты с обструктивным типом вентиляционных расстройств. Однако средние значения анализируемых показателей в каждой группе были в пределах должных значений за исключением уровня DL_{CO}корр., более низкие показатели которого отмечены у лиц с респираторной патологией (1-й и 2-й групп) в сравнении с изолированной ИБС. Более низкий уровень DL_{CO}корр. наблюдался в случае обструкции дыхательных путей (1-я группа – 77,5 %; 2-я – 71 %; 3-я – 82 %).

При анализе частоты РО в послеоперационном периоде учитывались все случаи осложнений БЛС (госпитальная пневмония и плеврит, потребовавшие назначения антибактериальной терапии; пневмоторакс, включая сегментарный коллапс и ателектаз легких; медиастинит и инфекция грудины; обостре-

Таблица 2

Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, трансфер-фактора для оксида углерода у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сопутствующей патологии бронхолегочной системы перед проведением коронарного шунтирования Me (Lq; Uq)

Table 2

Parameters of spirometry, body plethysmography and transfer coefficient for carbon monoxide in patients with ischaemic heart disease before coronary bypass surgery in dependence of respiratory comorbidity (median; interquartile range); Me (Lq; Uq)

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

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{CO}корр. – диффузионная способность легких по оксиду углерода.

ние ХОБЛ / бронхита / острого бронхита, в случае которых потребовалась коррекция лечения бронхолитическими препаратами, ингаляционными ГКС, ГКС, назначение антибактериальной терапии; прогрессирование дыхательной недостаточности (ДН) и длительная ИВЛ).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Все показатели имели закон распределения, отличный от нормального, поэтому описательные статистики были представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного расстояния (25 %; 75 %) *Me* (*Lq*; *Uq*). Анализ различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков

осуществлялся с помощью многофункционального критерия – углового преобразования Фишера. При анализе различий количественных признаков в 2 группах использовался непараметрический критерий U-тест Манна–Уитни. При сравнении средних уровней показателей в 3 группах применялся критерий Крускала–Уоллиса. Для оценки сдвигов, произошедших между замерами, использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Критическим уровнем статистической значимости считался $p = 0,05$.

Для оценки вероятности риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Адекватность прогностической модели оценивалась с помощью ROC-анализа,

Таблица 3
Структура кардиореспираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца в раннем послеоперационном периоде после проведения коронарного шунтирования в зависимости от наличия патологии бронхолегочной системы

Table 3
Early post-surgery cardiorespiratory complications in patients with ischaemic heart disease underwent coronary bypass surgery in dependence of respiratory comorbidity

Осложнения	1 (1-я группа)	2 (2-я группа)	3 (3-я группа)	p
	48 (7,2 %)	248 (37,5 %)	366 (55,3 %)	
Развитие РО, n (%)	4 (8,3)	52 (20,9)	17 (4,6)	$p_{1-2-3} < 0,05$ $p_{1-2} = 0,036$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} = 0,001$
Госпитальная пневмония, в случае которой потребовалась АБТ, n (%)	1 (4,5)	9 (5,2)	4 (2,3)	$p_{1-2-3} < 0,05$ $p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} = 0,027$
Плеврит, в случае которого потребовалась АБТ, n (%)	1 (4,5)	10 (5,9)	7 (4,1)	$p_{1-2-3} \geq 0,05$
Пневмоторакс, включая сегментарный коллапс и ателектаз легких, n (%)	0 (0,0)	7 (4,1)	1 (0,6)	$p_{1-2-3} < 0,05$ $p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} = 0,006$
Медиастинит и инфекция грудины, n (%)	0 (0,0)	2 (1,2)	0	$p_{1-2-3} < 0,05$ $p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} = 0,001$
Обострение ХОБЛ / бронхита / острого бронхита, в случае которого потребовалась коррекция лечения бронхолитическими препаратами, и ГКС, ГКС, назначение АБТ, n (%)	2 (9,1)	24 (14,1)	5 (2,9)	$p_{1-2-3} < 0,05$ $p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} = 0,001$
Прогрессирование ДН, n (%)	3 (13,6)	30 (17,6)	0	$p_{1-2-3} < 0,05$ $p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Продолжительность ИВЛ, мин	781,0 (525,0; 892,5)	1003,7 (555,0; 780,0)	747,6 (530,0; 820,0)	$p_{1-2-3} < 0,05$ $p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} \geq 0,05$ $p_{2-3} = 0,003$

Примечание: РО – респираторные осложнения; АБТ – антибактериальная терапия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; и ГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДН – дыхательная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

анализов площади под ROC-кривой, специфичности и чувствительности модели.

Результаты и обсуждение

Согласно проведенному исследованию, осложнения БЛС развились у 73 (11 %) пациентов, подвергшихся КШ в условиях ИК. Наибольшее число осложнений зафиксировано у лиц без проявления бронхообструкции перед операцией (2-я группа), РО в данной группе регистрировалось 20,9 % vs 8,3 % vs 4,6 % соответственно (табл. 3). Пациенты указанных групп различались по частоте развития инфекции нижних дыхательных путей (нозокомиальной пневмонии, острого бронхита, обострения ХОБЛ и / или хронического бронхита), пневмоторакса (включая сегментарный коллапс и ателектаз легких), медиастинита и развития инфекции грудины, а также по длительности ИВЛ. Эти осложнения чаще развивались у пациентов, имевших обструкцию дыхательных путей (2-я группа), и не различались между пациентами с отягощенным респираторным анамнезом без вентиляционных нарушений (1-я группа) и пациентами с изолированной ИБС (3-я группа).

Для построения моделей, позволяющих оценить риск развития осложнений госпитального периода у пациентов с ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. На первоначальном этапе статистического исследования, учитывая множество факторов, потенциально неблагоприятно влияющих на госпитальный прогноз, проводилась процедура рискметрии. Цель

Таблица 4
Прогностические коэффициенты клинико-анамнестических факторов, характеризующие риск развития респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию

Table 4
Predictive values of clinical and demographic parameters for risk of respiratory complications in patients with ischaemic heart disease underwent coronary bypass surgery

Факторы риска	Категории факторов риска	Риск развития РО (p_{ij})	Прогностический коэффициент (p_{ij}^2)
Пол:	мужской	0,253086	0,064053
	женский	0,225	0,050625
Возраст, годы	< 60	0,223214	0,049825
	≥ 60	0,277778	0,07716
ФК стенокардии	0 / I	0,115385	0,013314
	II	0,254237	0,064637
	III	0,269565	0,072665
	IV	0,333333	0,111111
ФК ХСН	0 / I	0,181818	0,033058
	II	0,238806	0,057028
	III	0,280702	0,078793
ФП	Отсутствует	0,239521	0,05737
	Имеется	0,285714	0,081633

Примечание: РО – респираторные осложнения; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий.

данного процесса заключалась в построении комплексных оценок различных факторов риска, позволяющих снижать признаковое пространство с минимальной потерей информации. Все факторы разделены на 2 группы:

- 1-я (клинико-анамнестическая) – возраст, пол, курение, данные анамнеза по сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, СД, ОНМК, ФК ИБС, ХСН и т. п.), показатели эхокардиографии, интраоперационные характеристики (длительность ИК, время окклюзии аорты, кратность кардиоплегий, индекс реваскуляризации, время ИВЛ и т. п.);
- 2-я (все параметры дыхания, характеризующие функцию легких) – все анализируемые в данной работе параметры респираторной функции легких.

Процедура рискметрии заключалась в вычислении прогностических коэффициентов всех факторов. Прогностические коэффициенты для каждого фактора риска равнялись квадратам относительных частот (рискам) неблагоприятного госпитального прогноза. На основе анализа прогностических коэффициентов из всех клинико-анамнестических и инструментальных параметров (за исключением показателей, характеризующих функцию легких) были отобраны наиболее значимые с позиции высокого риска развития РО (табл. 4), к которым были отнесены пол и возраст пациента, дооперационный ФК стенокардии и ХСН, а также наличие в анамнезе постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП).

Таким образом, чем выше значение прогностического коэффициента, тем выше риск развития РО после КШ. Согласно полученным данным, наибольший риск отмечается у лиц мужского пола старше 60 лет с постоянной формой ФП и исходно более высоким ФК стенокардии и ХСН.

Для оценки вероятности риска развития РО были рассчитаны 2 интегральных показателя: Rkl , характеризующий комплексную оценку группы клинико-анамнестических факторов, и R_{resp} , характеризующий комплексную оценку респираторной функции легких. Для расчета этих показателей в рассмотрение вводилась эталонная точка, имеющая нулевые координаты, соответствующие нулевому риску развития РО в госпитальном периоде. Каждый пациент был представлен в виде точки, координатами которой являются значения рисков соответствующих уровней факторов рассматриваемой группы. Интегральный показатель представлял собой среднее квадратическое расстояние от рассматриваемого пациента до эталонной точки.

В клинико-анамнестическую группу вошли 5 факторов, поэтому интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку влияния клинико-анамнестических факторов на риск развития РО, рассчитывался по следующей формуле:

$$Rkl = \sqrt{\frac{1}{5} \sum_{i=1}^5 (p_{ij} - 0)^2} = \sqrt{\frac{1}{5} \sum_{i=1}^5 p_{ij}^2}, \quad (1)$$

где p_{ij}^2 – прогностический коэффициент для j-го уровня i-ого фактора риска. Данный показатель изменяется в пределах от 0 до 1. Чем ближе значение показателя к нулю, тем ниже риск развития РО.

Согласно полученным данным, статистически значимых различий в средних значениях интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку влияния клиничко-анамнестических факторов у пациентов с ИБС, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда, с учетом риска развития РО в анализируемых группах не выявлено. Так, у пациентов с респираторной патологией, но без нарушения вентиляционной функции (1-я группа) он составил $0,245 \pm 0,015$ у. е., в группе больных с респираторной патологией и обструкцией дыхательных путей (2-я группа) – $0,250 \pm 0,012$ у. е., а у лиц с изолированной ИБС (3-я группа) – $0,248 \pm 0,014$ у. е. (между всеми группами $p > 0,05$).

Таким образом, интегральный показатель клиничко-анамнестических факторов в одинаковой степени оказывают влияние на развитие РО у пациентов с ИБС.

Далее по аналогичному алгоритму проведен расчет интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку респираторной функции легких с учетом риска развития РО у пациентов с ИБС. Для комплексной оценки влияния параметров

дыхания на риск развития данного вида РО были использованы следующие показатели: ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ВГО, ООЛ, ОЕЛ и DL_{СО_{корр.}}. По величинам прогностических коэффициентов для показателей (табл. 5), характеризующих функцию респираторной системы с позиции риска развития осложнений БЛС, значимое влияние имеет ряд отклонений параметров дыхания. Так, более высокий риск развития РО обуславливают низкие значения ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, более высокие показатели ОЕЛ и ООЛ. А изменения уровней ВГО и DL_{СО_{корр.}} значимого влияния на развитие данного РО не оказывали.

Интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку респираторной функции легких с учетом риска развития РО у пациентов с ИБС, рассчитывался по следующей формуле:

$$R_{resp} = \sqrt{\frac{1}{8} \sum_{i=1}^8 p_{ij}^2}, \quad (2)$$

где R_{resp} – показатель, характеризующий комплексную оценку респираторной функции легких, – прогностический коэффициент для j-го уровня i-ого фактора риска.

У пациентов с заболеванием БЛС без обструктивных нарушений (1-я группа), интегральный показатель, характеризующий респираторную функцию легких, был равен $0,259 \pm 0,045$ у. е., у пациентов с заболеванием БЛС с бронхообструкцией (2-я группа) – $0,261 \pm 0,043$ у. е., у пациентов с изолированной ИБС (3-я группа) – $0,243 \pm 0,030$ у. е. ($p = 0,00608$).

Для оценки вероятности риска развития РО применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. В группу факторов, предположительно влияющих на данный госпитальный исход, были включены 2 интегральных показателя и принадлежность к исходной группе (1-й, 2-й или 3-й), т. е. факт наличия сопутствующей патологии легких (1-я группа), заболевания легких с обструкцией дыхательных путей (2-я группа) или отсутствия патологии легких (3-я группа) может являться самостоятельным и дополнительным фактором риска развития данного вида осложнений. Показатель, характеризующий группу пациентов с ИБС, был включен в модель в виде 2 фиктивных переменных – ГР1 и ГР2 с соответствующими кодировками: ГР1 = 1 и ГР2 = 0 – для пациентов 1-й группы; ГР1 = 0 и ГР2 = 1 – для пациентов 2-й группы; ГР1 = 0 и ГР2 = 0 – для пациентов 3-й группы. В качестве метода использовался метод пошагового включения.

По данным проведенного регрессионного анализа к факторам, статистически значимо ($p < 0,05$) влияющим на вероятность развития РО в госпитальном периоде после КШ, были отнесены (табл. 6) следующие: Rkl (интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку клиничко-анамнестических факторов), R_{resp} (интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку

Таблица 5
Прогностические коэффициенты для параметров дыхания, характеризующие риск развития респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию
Table 5
Predictive values of respiratory parameters for risk of respiratory complications in patients with ischaemic heart disease underwent coronary bypass surgery

Факторы риска	Категории факторов риска	Риск развития РО (p_i)	Прогностический коэффициент (p_i^2)
ФЖЕЛ, % _{доп.}	> 85	0,206061	0,042461
	≤ 85	0,432432	0,186998
ОФВ ₁ , % _{доп.}	> 75	0,206704	0,042727
	≤ 75	0,565217	0,319471
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	> 70	0,209877	0,044048
	≤ 70	0,4	0,16
ЖЕЛ, % _{доп.}	> 85	0,234286	0,05489
	≤ 85	0,333333	0,111111
ВГО, % _{доп.}	85–115	0,211009	0,044525
	≤ 85 и >115	0,290323	0,084287
ООЛ, % _{доп.}	≤ 120	0,215278	0,046345
	> 120	0,327586	0,107313
ОЕЛ, % _{доп.}	85–115	0,208333	0,043403
	≤ 85 и >115	0,344828	0,118906
DL _{СО_{корр.}} , % _{доп.}	> 80	0,28125	0,079102
	≤ 80	0,216981	0,047081

Примечание: РО – респираторные осложнения; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{СО_{корр.}} – скорректированная диффузионная способность легких по оксиду углерода.

Таблица 6
Основные результаты оценки бинарной логистической регрессии для прогноза госпитальных бронхолегочных осложнений с учетом принадлежности к анализируемым группам
Table 6
Key results of binary logistic regression analysis to predict hospital respiratory complications in patients' groups

Фактор	B (коэффициент регрессии)	S. E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)
Принадлежность ко 2-й группе (X1)	1,077	0,365	8,688	0,003
R _{resp} (X2)	15,343	4,333	12,542	0,000
Rkl (X3)	19,286	9,857	3,828	0,050
Константа	-10,497	3,789	7,675	0,006

Примечание: интегральные показатели, характеризующие комплексную оценку: Rkl – клинико-anamnestических факторов, R_{resp} – респираторной функции легких.

респираторной функции легких) и факт принадлежности пациента к группе респираторной патологией с бронхиальной обструкцией (в ходе данной работы – это 2-я группа).

Таким образом, чем больше значения показателей R_{resp} и Rkl, тем выше вероятность риска развития госпитальных РО у пациентов с ИБС. Данная вероятность возрастает у пациентов 2-й группы (ИБС с заболеванием респираторной системы и бронхиальной обструкцией) и снижается у лиц 1-й (ИБС с заболеванием респираторной системы без бронхиальной обструкции) или 3-й (с изолированной ИБС) групп.

На основании результатов бинарной логистической регрессии вероятность развития РО (P) в госпитальном периоде рассчитывалась по следующей формуле:

$$P(Y = 1 / X1, X2, X3) = \frac{1}{1 + e^{-(10,497 + 1,077 \times X1 + 15,343 \times X2 + 19,286 \times X3)}}, \quad (3)$$

где Y – факт развития РО (Y = 1 – наличие РО; Y = 0 – отсутствие РО); P(Y = 1) – вероятность того, что у пациента с ИБС разовьется РО (Y = 1); e – экспонента.

Для повышения прогностической способности модели был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,732; за уточненное пороговое значение порога классификации принято значение 0,241. При данном пороге классификации чувствительность модели составила 70 %, а специфичность – 67,8 %.

Анализ распределения пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходами позволил разбить диапазон изменения значений вероятности на различные уровни риска развития РО в госпитальном периоде (табл. 7).

Применение данной модели, построенной на рассчитанных показателях, характеризующих комплексную оценку клинико-anamnestических факторов (Rkl), комплексную оценку респираторной функции легких (R_{resp}), а также принадлежность к одной из анализируемых групп, позволило прогнозировать риск развития осложнений БЛС у пациентов с ИБС после проведения КШ в условиях ИК.

По результатам настоящего исследования продемонстрировано, что у 73 из 662 пациентов, подвергшихся КШ в условиях ИК, имеет место развитие

БЛС. Математическое моделирование неблагоприятного прогноза, основанное на комплексной оценке факторов риска, включало расчет 2 интегральных показателей: 1-й характеризует комплексную оценку группы клинико-anamnestических факторов, 2-й – комплексную оценку респираторной функции легких. С позиции большей значимости в плане риска развития РО из клинико-anamnestических данных были включены пол и возраст пациента, дооперационный ФК стенокардии и ХСН, а также наличие в анамнезе постоянной формы ФП. Риск развития РО был более высоким, если в предоперационном периоде были получены значения ниже прогностических для таких параметров, как ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, а также более высокие показатели ОЕЛ и ООЛ. Изменения уровня ВГО и DL_{СО}корр. значимого влияния на риск развития данного осложнения не оказывали. В случае ХОБЛ у пациентов с ИБС после КШ значимо увеличивался риск развития РО.

Существующие в настоящее время расчетные шкалы прогнозирования ориентированы прежде всего на расчет риска развития летального исхода у пациентов, подвергшихся КШ, но не на прогноз развития риска разных типов РО. В проведенных ранее исследованиях [12–17] убедительно показано, что неблагоприятный прогноз обуславливают такие факторы, как возраст, пол, низкая фракция выброса левого желудочка, наличие СД, ХОБЛ, почечной дисфункции, многососудистое поражение коронар-

Таблица 7
Уровень риска развития бронхолегочных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца в госпитальном периоде после коронарного шунтирования
Table 7
A risk of in-hospital respiratory complications in patients with ischaemic heart disease underwent coronary bypass surgery

Диапазон вероятности риска	Уровень риска развития осложнений	Пациенты с ИБС, %	
		без РО	с РО
0–0,15	Низкий	44,74	14
0,15–0,40	Средний	46,71	50
0,4–1,0	Высокий	8,55	36

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; РО – респираторные осложнения.

ных сосудов. Но работы, посвященные комплексному подходу к оценке риска, немногочисленны и, как правило, ограничиваются только несколькими факторами (индекс массы тела, длительность операции, ранее перенесенный ИМ, курение). В ряде работ при прогнозировании как длительности пребывания в стационаре, так и послеоперационного прогноза уделяется внимание отдельным параметрам функции дыхания. Так, С.С. *Canver et al.* (1998) [18] показано, что предоперационное значение $ОФВ_1$ было значимым предиктором 5-летней выживаемости у молодых и пожилых пациентов, перенесших КШ. Согласно данным *R.G. Fuster et al.* [9], предоперационное значение $ОФВ_1 < 60 \%$ долж. в качестве отдаленного прогноза является неблагоприятным прогностическим фактором. *M. Durand et al.* [19] показано, что низкий уровень ФЖЕЛ был связан с более высоким уровнем смертности, а также ассоциировался с реинтубацией и более длительной ИВЛ после операции. *M. Naiafi et al.* [20] продемонстрирована прогностическая роль ФЖЕЛ в отношении РО.

Появляется все больше доказательств того, что пациенты с ХОБЛ, перенесшие КШ, подвергаются повышенному риску развития послеоперационных РО (усугубление ДН, пролонгирование ИВЛ, инфекции послеоперационной раны и др.) и аритмий, что находит подтверждение в проведенных исследованиях [20]. *H. Manganas et al.* [14] установлено, что длительность пребывания пациентов с ХОБЛ после КШ в стационаре связана с более высокой частотой развития послеоперационных инфекций грудного отдела и ФП. По результатам исследования, проведенного на Тайване, показано, что у пациентов с ХОБЛ в послеоперационном периоде чаще развиваются пневмония и нарушения ритма [21]. В исследовании *A.С. Клинковой и соавт.* [22] установлено, что в послеоперационном периоде КШ у пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ и ИБС) статистически больше развитие ДН, ФП, длительность ИВЛ, что подтверждено в ходе данного исследования. Так, развитие ДН у пациентов с обструктивными нарушениями в послеоперационном периоде наблюдалось в 30 (17,6 %) случаях, тогда как у пациентов без заболеваний респираторной системы случаев развития ДН не зафиксировано. Аналогичная зависимость выявлена и по длительности ИВЛ: у пациентов с изолированной ИБС (3-я группа) она составила 747,6 (530,0; 820,0) мин, тогда как у пациентов с ИБС и ХОБЛ (2-я группа) она была длительнее и составила 1 003,7 (555,0; 780,0) мин ($p = 0,003$).

У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ отмечается взаимосвязь между низким предоперационным значением ФЖЕЛ и послеоперационными РО, в то время как в случае легкого и среднетяжелого течения данной ассоциации не установлено [20, 23]. В исследовании российских коллег [22] при проведении регрессионного анализа выявлено, что наличие ХОБЛ является предиктором неблагоприятного госпитального прогноза, а сочетание $ОФВ_1 < 60 \%$ и $ООЛ > 130 \%$ долж. является достоверным фактором более длительной ИВЛ.

Заключение

Таким образом, при прогнозировании развития РО у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда с использованием ИК показана высокая прогностическая значимость ряда клинико-анамнестических факторов (пол, возраст пациента, дооперационный ФК стенокардии и ХСН, постоянная форма ФП, артериальная гипертензия, ХОБЛ, ранее перенесенное ОНМК и дооперационный уровень фракции выброса левого желудочка) и различные отклонения (выше или ниже прогностических значений) параметров дыхания (ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, ЖЕЛ, ОЕЛ, ВГО, ООЛ, $DL_{CO\text{корр}}$). Несомненно, необходим комплексный подход к прогнозированию неблагоприятных событий до начала хирургического вмешательства, который позволил бы помочь в их профилактике, а врачам, принимающим решение о выборе метода реваскуляризации, это помогло бы минимизировать данный риск.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclaimer

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Rao M.P., Al-Khatib S.M., Pokorney S.D. et al. Sudden cardiac death in patients with ischemic heart failure undergoing coronary artery bypass grafting: results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) randomized clinical trial. *Circulation*. 2017; 135 (12): 1136–1144. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026075.
2. Wang Y., Shi X., Du R. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2017; 54 (3): 283–292. DOI: 10.1007/s00592-016-0951-0.
3. Wang T.K.M., Woodhead A., Ramanathan T., Remberton J. Relationship between diabetic variables and outcomes after coronary artery bypass grafting in diabetic patients. *Heart Lung Circ.* 2017; 26 (4): 371–375. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.05.117.
4. Gao H.Y., Zhang E.L., Liu Q.R. et al. Impact of diabetes duration on 3-year clinical outcomes following coronary revascularization. *Coron. Artery Dis.* 2017; 28 (2): 151–158. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000441.
5. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Космачева Е.Д. и др. Реваскуляризация миокарда у больных хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2016; 56 (1): 51–55. DOI: 10.18565/cardio.2016.1.51-55.
6. Hegazy Y.Y., Sodian R., Hassanein W. et al. The use of bilateral internal mammary arteries for coronary revascularization in patients with COPD: is it a good idea? *Heart Surg. Forum*. 2016; 19 (5): 243–247. DOI: 10.1532/hsf.1482.
7. Almassi G.H., Shroyer A.L., Collins J.F. et al. Chronic obstructive pulmonary disease impact upon outcomes: the veterans affairs randomized on/off bypass trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96 (4): 1302–1309. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.055.
8. Roncada G., Dendale P., Linsen L. et al. Reduction in pulmonary function after CABG surgery is related to postoper-

- ative inflammation and hypercortisolemia. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (7): 10938–10946. Available at: www.ijcem.com/ISSN:1940-5901/IJCEM0010435 [Accessed 04 May, 2017].
9. Fuster R.G., Argudo J.A.M., Albarova O.G. et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2006; 29 (2): 202–209. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.11.015.
 10. Гелис Л.Г. Прогностическая оценка операционного риска у кардиохирургических пациентов с острым коронарным синдромом. *Лечебное дело.* 2014; 3 (37): 53–59.
 11. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. *Врач.* 2015; (7): 2–7.
 12. Арутюнян Л.А., Нелаев В.С., Машкин А.М. и др. Маркеры риска фатальных и нефатальных осложнений при операциях хирургической реваскуляризации миокарда. *Медицинская наука и образование Урала.* 2015; 16 (2–1): 65–69.
 13. Wrobel K., Stevens S.R., Jones R.H. et al. Influence of baseline characteristics, operative conduct and postoperative course on 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting among patients with left ventricular dysfunction: results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *Circulation.* 2015; 132 (8): 720–730. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014932.
 14. Manganas H., Lacasse Y., Bourgeois S. et al. Postoperative outcome after coronary artery bypass grafting in chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (1): 19–24. DOI: 10.1155/2007/378963.
 15. Бокерия Л.А., Коваленко О.А., Ирасханов А.К., Бенделиани Н.Г. Сравнительные отдаленные результаты полного артериального коронарного шунтирования и реваскуляризации внутренней грудной артерией и венами. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН.* 2012; 13 (2): 49–57.
 16. Westerdaal E., Jonsson M., Emtner M. Pulmonary function and health-related quality of life 1-year follow up after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 11 (1): 99. DOI: 10.1186/s13019-016-0491-2.
 17. Rahmanian P.B., Kröner A., Langebartels G. et al. Impact of major non-cardiac complications on outcome following cardiac surgery procedures: logistic regression analysis in a very recent patient cohort. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17 (2): 319–327. DOI: 10.1093/icvts/ivt149.
 18. Canver C.C., Nichols R.D., Kroncke G.M. Influence of age-specific lung function on survival after coronary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66 (1): 144–147. DOI: 10.1016/S0003-4975(98)00322-1.
 19. Durand M., Combes P., Eisele J.H. et al. Pulmonary function tests predict outcome after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 1993; 44 (1): 17–23.
 20. Najafi M., Sheikhatvan M., Mortazavi S.H. Do preoperative pulmonary function indices predict morbidity after coronary artery bypass surgery? *Ann. Card. Anaesth.* 2015; 18 (3): 293–298. DOI: 10.4103/0971-9784.159796.
 21. Ho C.H., Chen Y.C., Chu C.C. et al. Postoperative complications after coronary artery bypass grafting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (8): 2926. DOI: 10.1097/MD.0000000000002926.
 22. Климова А.С., Каменская О.В., Караськов А.М. Влияние хронической обструктивной болезни легких на послеоперационное течение у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2016; (4): 64–69. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-64-69.
 23. Saleh H.Z., Mohan K., Shaw M. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42 (1): 108–113. DOI: 10.1093/ejcts/ezr271.

Поступила 24.06.17

References

1. Rao M.P., Al-Khatib S.M., Pokorney S.D. et al. Sudden cardiac death in patients with ischemic heart failure undergoing coronary artery bypass grafting: results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) randomized clinical trial. *Circulation.* 2017; 135 (12): 1136–1144. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026075.
2. Wang Y., Shi X., Du R. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in patients with diabetes: a meta-analysis. *Acta. Diabetol.* 2017; 54 (3): 283–292. DOI: 10.1007/s00592-016-0951-0.
3. Wang T.K.M., Woodhead A., Ramanathan T., Remberton J. Relationship between diabetic variables and outcomes after coronary artery bypass grafting in diabetic patients. *Heart Lung Circ.* 2017; 26 (4): 371–375. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.05.117.
4. Gao H.Y., Zhang E.L., Liu Q.R. et al. Impact of diabetes duration on 3-year clinical outcomes following coronary revascularization. *Coron. Artery Dis.* 2017; 28 (2): 151–158. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000441.
5. Zafiraki V.K., Skaletskiy K.V., Kosmacheva E.D. et al. Myocardial revascularization in patients with comorbidity of chronic ischaemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya.* 2016; 56 (1): 51–55. DOI: 10.18565/cardio.2016.1.51-55 (in Russian).
6. Hegazy Y.Y., Sodian R., Hassanein W. et al. The use of bilateral internal mammary arteries for coronary revascularization in patients with COPD: is it a good idea? *Heart Surg. Forum.* 2016; 19 (5): 243–247. DOI: 10.1532/hsf.1482.
7. Almassi G.H., Shroyer A.L., Collins J.F. et al. Chronic obstructive pulmonary disease impact upon outcomes: the veterans affairs randomized on/off bypass trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96 (4): 1302–1309. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.055.
8. Roncada G., Dendale P., Linsen L. et al. Reduction in pulmonary function after CABG surgery is related to postoperative inflammation and hypercortisolemia. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (7): 10938–10946. Available at: www.ijcem.com/ISSN:1940-5901/IJCEM0010435 [Accessed 04 May, 2017].
9. Fuster R.G., Argudo J.A.M., Albarova O.G. et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2006; 29 (2): 202–209. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.11.015.
10. Gelis L.G. Prognostic evaluation of cardiosurgical risk in patients with acute coronary syndrome. *Лечебное дело.* 2014; 3 (37): 53–59 (in Russian).
11. Kosarev V.V., Babanov S.A. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Vrach.* 2015; (7): 2–7 (in Russian).
12. Arutyunyan L.A., Nelaev V.S., Mashkin A.M. et al. Markers of risk of fatal and non-fatal complications of surgical myocardial revascularization. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2015; 16 (2–1): 65–69 (in Russian).
13. Wrobel K., Stevens S.R., Jones R.H. et al. Influence of baseline characteristics, operative conduct and postoperative course on 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting among patients with left ventricular dysfunction: results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure

- (STICH) trial. *Circulation*. 2015; 132 (8): 720–730. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014932.
14. Manganas H., Lacasse Y., Bourgeois S. et al. Postoperative outcome after coronary artery bypass grafting in chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (1): 19–24. DOI: 10.1155/2007/378963.
 15. Bokeriya L.A., Kovalenko O.A., Iraskhanov A.K., Bendeliani N.G. Comparative long-term results of total arterial coronary bypass and revascularization of the internal thoracic artery and veins. *Byulleten' NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2012; 13 (2): 49–57 (in Russian).
 16. Westerdahl E., Jonsson M., Emtner M. Pulmonary function and health-related quality of life 1-year follow up after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 11 (1): 99. DOI: 10.1186/s13019-016-0491-2.
 17. Rahmanian P.B., Kröner A., Langebartels G. et al. Impact of major non-cardiac complications on outcome following cardiac surgery procedures: logistic regression analysis in a very recent patient cohort. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17 (2): 319–327. DOI: 10.1093/icvts/ivt149.
 18. Canver C.C., Nichols R.D., Kroncke G.M. Influence of age-specific lung function on survival after coronary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66 (1): 144–147. DOI: 10.1016/S0003-4975(98)00322-1.
 19. Durand M., Combes P., Eisele J.H. et al. Pulmonary function tests predict outcome after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 1993; 44 (1): 17–23.
 20. Najafi M., Sheikhatvan M., Mortazavi S.H. Do preoperative pulmonary function indices predict morbidity after coronary artery bypass surgery? *Ann. Card. Anaesth.* 2015; 18 (3): 293–298. DOI: 10.4103/0971-9784.159796.
 21. Ho C.H., Chen Y.C., Chu C.C. et al. Postoperative complications after coronary artery bypass grafting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (8): 2926. DOI: 10.1097/MD.0000000000002926.
 22. Klinkova A.S., Kamenskaya O.V., Karas'kov A.M. An impact of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative period in patients with ischaemic heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; (4): 64–69. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-64-69 (in Russian).
 23. Saleh H.Z., Mohan K., Shaw M. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42 (1): 108–113. DOI: 10.1093/ejcts/ezr271.

Received June 24, 2017

Рентгенологические проявления туберкулеза легких, сочетанного с инфекцией вирусом иммунодефицита человека, при различной степени иммуносупрессии у лиц с девиантным поведением

В.С.Боровицкий

Филиал «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медсанчасть-43» Федеральной службы исполнения наказаний России: 613040, Кировская область, Кирово-Чепецк

Информация об авторе

Боровицкий Владислав Семенович – к. м. н., врач-фтизиатр филиала «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медсанчасть-43» Федеральной службы исполнения наказаний России; тел.: (961) 564-90-04; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Резюме

Целью исследования явилось изучение характера рентгенологических проявлений туберкулеза легких (ТЛ), сочетанного с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) при различной степени иммуносупрессии у лиц с девиантным поведением, находившихся на обследовании и лечении в противотуберкулезном пенитенциарном учреждении. **Материалы и методы.** Проведено наблюдательно-аналитическое одноцентровое сплошное ретроспективное исследование, в котором приняли участие больные ТЛ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией ($n = 257$). **Результаты.** Поражение легких туберкулезным процессом выявлено у 94,2 % больных. При снижении уровня иммунитета отмечается увеличение внелегочных и генерализованных форм ТЛ. Наибольшее число больных отмечено в возрастных группах 20–29 и 30–39 лет. Установлено, что особенностью рентгенологической картины явилось поражение корня легкого за счет внутригрудных лимфатических узлов у больных с количеством CD4-лимфоцитов < 100 клеток в 1 мкл. Отмечено увеличение числа пациентов с милиарной диссеминацией. **Заключение.** Наиболее часто встречающейся клинической формой независимо от уровня CD4-лимфоцитов является инфильтративный ТЛ. При снижении количества CD4-лимфоцитов < 100 клеток в 1 мкл наиболее часто (22,0 % случаев) определяется поражение ≥ 3 долей легких, реже – поражение 1–2 сегментов (41,5 % случаев). При снижении количества CD4-лимфоцитов < 100 клеток в 1 мкл наиболее часто определяется выраженная степень инфильтрации легочной ткани (39,0 %), а умеренная инфильтрация легочной ткани от уровня снижения иммунитета не зависит. Независимо от уровня снижения иммунитета наиболее часто определяются каверны в легких ≤ 2 см (76,9–96,0 %), чаще с правосторонней локализацией (36,4–53,8 %).

Ключевые слова: туберкулез, рентгенологические проявления, инфекция вирусом иммунодефицита человека, Федеральная служба исполнения наказаний.

Для цитирования: Боровицкий В.С. Рентгенологические проявления туберкулеза легких, сочетанного с инфекцией вирусом иммунодефицита человека, при различной степени иммуносупрессии у лиц с девиантным поведением. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 211–216. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-211-216

Radiographic features of pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients with different severity of immunosuppression and deviant behavior

Vladislav S. Borovitskiy

Branch Tuberculosis Hospital, Medical Unit No.43, Federal Penitentiary Service of Russian Federation: Kirovo-Chepetsk, Kirov region, 613040, Russia

Author information

Vladislav S. Borovitskiy, Candidate of Medicine, phthisiatrician, Federal Tuberculosis Hospital, Medical Unit No.43, Federal Penitentiary Service of Russian Federation; tel.: (961) 564-90-04; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Abstract

The objective of this study was to investigate radiological features of pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients with different severity of immunosuppression and deviant behavior. **Methods.** This was a single-center total observational retrospective study. The study involved 257 patients with pulmonary tuberculosis and HIV-infection who was treated and followed at a penitentiary tuberculosis hospital. **Results.** Tuberculosis-associated lung lesions were diagnosed in 94.2% of patients. Extrapulmonary and generalized tuberculosis increased with worsening immunity. Majority of patients were 20 – 29 and 30 – 39 years old. Typical radiological features included lung root lesions due to hilar lymph node enlargement in patients with CD4 lymphocytes < 100 cells/ μ L. CD4 lymphocytes decrease < 100 cells/ μ L was more likely in patients with involvement of ≥ 3 lung lobes and less likely in patients with involvement of 1 or 2 lung segments. CD4 lymphocytes decrease < 100 cells/ μ L was associated with prominent lung tissue infiltration (39.0%); moderate infiltration of the lung tissue did not depend on immunosuppression. Cavitation ≤ 2 cm was frequent (76.9 – 96.0%), mostly in the right lung (36.4 – 53.8%) and did not depend on immunosuppression. **Conclusion.** The most prevalent pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients was infiltrative tuberculosis independently on CD4 lymphocyte number.

Key words: tuberculosis, radiographic features, HIV infection, Federal Penitentiary Service.

For citation: Borovitskiy V.S. Radiographic features of pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients with different severity of immunosuppression and deviant behavior. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 211–216 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-211-216

Лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы, отличаются от обычного населения не только социальными характеристиками¹. Распространенность инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и хронического гепатита С в тюрьмах – от 5–17–28 раз выше, чем в обычной популяции, поэтому в будущем в местах лишения свободы ожидается эпидемия ВИЧ, осложненного туберкулезом легких (ТЛ) [1].

Изучение ТЛ в сочетании с ВИЧ-инфекцией у лиц, освободившихся из мест лишения свободы, в гражданских учреждениях противотуберкулезной службы малопродуктивно: в силу особенностей своего поведения пациенты просто не доходят до врача-фтизиатра или поступают в стационар по экстренным показаниям. Этим и объясняются единичные опубликованные работы по данной тематике², следовательно, состояние граждан Российской Федерации указанной группы можно изучать только в пенитенциарном лечебном заведении.

Целью обсервационно-аналитического одно-центрового сплошного ретроспективного исследования явилось изучение характера рентгенологических проявлений ТЛ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии у лиц с девиантным поведением, находившихся на обследовании и лечении в противотуберкулезном пенитенциарном учреждении.

Статистический анализ данных выполнен лично автором. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистического пакета *OpenEpi* версия 2.3 (2009), т. к. она является мультиплатформенной (*Windows, Linux, Unix* и др.), мультиязычной с открытым исходным кодом и бесплатной, а также программой анализа данных *AtteStat*, версия 12.5 (дисперсионный анализ), также являющейся бесплатной.

В основной статистике вычислялась медиана (*Me*), верхний и нижний квартили (*LQ–UQ*), доверительный интервал (ДИ) *Me*, максимальное (*max*) и минимальное (*min*) значения. Исследование взаимосвязи между группами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа таблиц сопряженности с использованием оценок критерия Пирсона (χ^2). Для оценки достоверности различий 5 выборок вычислялся критерий χ^2 для таблиц сопряженности 5×2 для числа степеней свободы $df = 4$. Для оценки статистической значимости различия количественных непрерывных данных (пропорции – индекс массы тела – ИМТ) между группами использован функциональный аналог критерия Уилкоксона для 2 выборок в дисперсионном анализе – критерий Коновера, т. к. в исследовании 5 групп. Проверка на нормальность не проводилась, учитывая среднюю по размерам выборку и вероятное ненормальное распределение функции признака.

Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

Материалы и методы

Для изучения особенностей ТЛ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в филиале «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медсанчасть-43» Федеральной службы исполнения наказаний России пациенты в зависимости от исходного количества CD4-лимфоцитов (клеток в 1 мкл) были разделены на 5 следующих групп:

- 1-я (46 (17,9 %)) – < 100;
- 2-я (41 (16,0 %)) – 100–199;
- 3-я (51 (19,8 %)) – 200–349;
- 4-я (55 (21,4 %)) – 350–499;
- 5-я (64 (24,9 %)) – \geq 500.

Под наблюдением в данных подгруппах находились больные ТЛ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией ($n = 257$), мужского пола, трудоспособного возраста (19–60 лет) находившиеся на обследовании и лечении (1999–2015) в филиале «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медсанчасть-43» Федеральной службы исполнения наказаний России (Кирово-Чепецк). Всем пациентам проводилась флюорография грудной клетки в прямой и задней проекциях, при необходимости – в боковых проекциях (цифровая – с использованием приставки для цифровой флюорографии АПЦФ-01 – «АМИКО» (2015); пленочная – флюороаппарата формата 70×70 ; томограммы и рентгенограммы – с помощью рентгенодиагностического комплекса «Протон К-/130129»). Анализ рентгенограмм проводился 3 врачами-специалистами. Также проводился мониторинг рентгенологических проявлений в динамике с частотой согласно Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.03 № 109.

Распределение больных в наблюдаемых группах по возрасту представлено в табл. 1.

Как следует из табл. 1, наибольшее число больных было в возрастных группах 20–29 и 30–39 лет. Различие между группами по возрасту статистически незначимо.

ИМТ (*min–max; Me; LQ–UQ*) пациентов составил следующие значения: 1-я группа – 16,1–27,14; 20,85; 19,49–23,46; 2-я – 17,73–25,37; 22,28; 19,82–23,72; 3-я – 17,3–27,89; 21,63; 20,02–23,04; 4-я – 17,86–28,09; 21,95; 20,2–22,94; 5-я – 15,09–27,17; 22,15; 20,79–23,83 соответственно. При использовании дисперсионного анализа для сравнения ИМТ данных групп по критерию Коновера различие статистически значимо только между 1-й и 5-й группами ($p = 0,010819$), по остальным сочетаниям групп статистической значимости различия не выявлено.

¹ Боровицкий В.С. Клинические проявления и эффективность лечения фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в туберкулезных лечебно-исправительных учреждениях ФСИН: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.

² Зайцева Е.В. Туберкулез органов дыхания у ВИЧ-инфицированных осужденных больных в пенитенциарных учреждениях: Дисс. ... канд. мед. наук. СПб; 2009.

Таблица 1
Распределение больных в наблюдаемых группах по возрасту; n (%)
Table 1
Age-related distribution of patients; n (%)

Группа больных	Число больных	Me (LQ-UQ) возраста, годы	Возраст, годы				
			не старше 20 лет	20–29	30–39	40–49	50–59
1-я	46	32 (28–36)	2,2 (1)	14 (30,4)	25 (54,3)	5 (10,9)	1 (2,2)
2-я	41	31 (27,5–35,5)	–	15 (36,6)	21 (51,2)	5 (12,2)	–
3-я	51	34 (30–37)	–	11 (21,6)	31 (60,8)	8 (15,7)	1 (2,0)
4-я	55	31 (29–34)	–	22 (40,0)	24 (43,6)	8 (14,5)	1 (1,8)
5-я	64	31 (27–36)	–	29 (45,3)	26 (40,6)	7 (10,9)	2 (3,1)
χ^2		–		8,045	5,851	0,8939	1,298
<i>p</i>				0,08993	0,2105	0,9254	0,8618

Число судимостей (*min–max; Me; LQ–UQ*) составило: 1-я группа – 1–8; 3; 2–4; 2-я – 1–10; 2; 2–3; 3-я – 1–11; 3; 2–4; 4-я – 1–8; 3; 2–4; 5-я – 1–8; 3; 2–5 соответственно.

Распределение больных в наблюдаемых группах по форме заболевания представлено в табл. 2.

Как следует из табл. 2, при снижении уровня иммунитета у обследованных отмечается увеличение внелегочных и распространенных (милиарный и диссеминированный) форм туберкулеза. Наиболее часто встречающейся клинической формой в данных группах был инфильтративный туберкулез.

Результаты и обсуждение

У 242 (94,2 %) из 257 больных в нашем исследовании выявлено поражение специфическим процессом легочной ткани.

В табл. 3 приводятся данные по распределению в наблюдаемых группах по локализации и распро-

странности специфических изменений в легочной ткани.

Из табл. 3 следует, что в наблюдаемых группах число больных с поражением 1–2 сегментов увеличивается с 41,5 до 72,6 % от 1-й до 5-й группы соответственно со статистически значимым различием между группами ($\chi^2 = 20,02$; $p = 0,0004948$). Поражение ≥ 3 долей легких определялось чаще при уровне CD4-лимфоцитов < 200 клеток в 1 мкл (22,0 и 22,9 % в 1-й и 2-й группах соответственно) со статистически значимым различием ($\chi^2 = 11,23$; $p = 0,02407$). Двусторонняя локализация ТЛ чаще (48,8 % случаев) определялась в 1-й группе. Преимущественного поражения левого или правого легкого в группах не выявлено.

Односторонняя локализация наблюдалась у 151 (62,4 %), двусторонняя – у 91 (37,6 %) из 242 пациентов.

Следует заметить, что при определении распространенности процесса учитывались не только

Таблица 2
Распределение больных в наблюдаемых группах по клинической форме туберкулеза; n (%)
Table 2
Distribution of patients according to TB-associated pulmonary lesions; n (%)

Исходная клиническая форма туберкулеза	Группа больных					χ^2	<i>p</i>
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я		
	<i>n</i> = 46	<i>n</i> = 41	<i>n</i> = 51	<i>n</i> = 55	<i>n</i> = 64		
Очаговый	6 (13,0)	4 (9,8)	7 (13,7)	9 (16,4)	10 (15,6)	1,047	0,9027
Инфильтративный	26 (56,5)	24 (58,5)	35 (68,6)	38 (69,1)	47 (73,4)	4,836	0,3046
Диссеминированный	6 (13,0)	6 (14,6)	8 (15,7)	4 (7,3)	2 (3,1)	7,023	0,1347
Милиарный	2 (4,3)	1 (2,4)	–	–	–	6,616	0,1576
Милиарный и диссеминированный	8 (17,4)	7 (17,1)	8 (15,7)	4 (7,3)	2 (3,1)	9,214	0,05597
Казеозная пневмония	1 (2,2)	–	–	–	–	–	–
Туберкулома	–	–	–	2 (3,6)	2 (3,1)	4,762	0,3125
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	–	–	–	1 (1,8)	1 (1,6)	2,363	0,6694
Экссудативный плеврит	–	1 (2,4)	1 (2,0)	–	1 (1,6)	2,133	0,7114
Туберкулез ВГЛУ	3 (6,5)	2 (4,9)	–	–	–	10,27	0,03610
Туберкулез периферических ЛУ	1 (2,2)	2 (4,9)	–	1 (1,8)	–	4,91	0,2967
Туберкулез бронхов	1 (2,2)	1 (2,4)	–	–	–	3,958	0,4117
Туберкулез брюшины	–	–	–	–	1 (1,6)	–	–

Примечание: ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы; ЛУ – лимфатические узлы.

Таблица 3
Распределение больных в наблюдаемых группах по локализации и распространенности специфических изменений в легочной ткани; n (%)

Table 3
Distribution of patients according to location and extension of TB-associated pulmonary lesions; n (%)

Группа больных	Локализация			Распространенность специфических изменений в легких		
	односторонняя		двусторонняя	1–2 сегмента	1–2 доли	≥ 3 долей
	слева	справа				
1-я (n = 41)*	9 (22,0)	12 (29,3)	20 (48,8)	17 (41,5)	15 (36,6)	9 (22,0)
2-я (n = 35)*	10 (28,6)	10 (28,6)	15 (42,9)	15 (42,9)	12 (34,3)	8 (22,9)
3-я (n = 50)*	16 (32,0)	15 (30,0)	19 (38,0)	30 (60,0)	13 (26,0)	7 (14,0)
4-я (n = 54)*	20 (37,0)	17 (31,5)	17 (31,5)	41 (75,9)	9 (16,7)	4 (7,4)
5-я (n = 62)*	16 (25,8)	26 (41,9)	20 (32,3)	45 (72,6)	14 (22,6)	3 (4,8)
χ^2	3,177	3,064	4,216	20,02	6,453	11,23
p	0,5287	0,5471	0,3776	0,0004948	0,1678	0,02407

Примечание: * – только пациенты с поражением легочной ткани.

область расположения инфильтрата и деструкции, но и зоны бронхогенного, гематогенного, лимфогенного и смешанного характера обсеменения.

Распределение больных в наблюдаемых группах по степени инфильтрации представлено в табл. 4. Критерии интенсивности инфильтрации легочной ткани следующие: выраженная – соответствует приблизительно интенсивности затемнения кортикального слоя ребер, умеренная – соответствует тени поперечных проекций сосудов легкого, слабовыраженная приблизительно – тени от продольных проекций сосудов легкого.

Как следует из табл. 4, выраженная степень инфильтрации легочной ткани чаще (39,0 %) определялась в 1-й группе со статистически значимым различием между группами ($\chi^2 = 22,3$, $p = 0,0001750$). Чаще (56,1 до 81,5 %) определялась умеренная инфильтрация легочной ткани. Различия по умеренной и выраженной инфильтрации между группами статистически незначимо. Это объясняется различной степенью снижения иммунитета в данных выборках.

Распределение больных в наблюдаемых группах по локализации и размерам каверн в легких представлено в табл. 5.

Как следует из табл. 5, чаще (76,9–96,0 %) в легких определяются каверны размерами ≤ 2 см без ста-

стистически значимого различия между группами. Число больных с кавернами составляет 40,6–64,7 %, при этом чаще (36,4–53,8 %) – с правосторонней локализацией без статистически значимого различия между группами.

Распределение больных в наблюдаемых группах в зависимости от особенностей рентгенологической картины легких представлено в табл. 6.

Как следует из табл. 6, в группах обследуемых чаще (от 40,6 % – в 5-й группе до 64,7 % – в 3-й) определяются каверны в легких без статистически значимого различия между группами. Поражение корня легкого за счет внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) статистически значимо чаще встречается в 1-й группе, в 3–5-й группах – не определяется. Во всех группах наблюдается также снижение числа больных с милиарной диссеминацией с 17,4 до 3,1 % соответственно.

Рентгенологическое исследование грудной клетки у ВИЧ-положительных пациентов является основным методом выявления ТЛ [2, 3], в особенности без обнаружения микобактерий туберкулеза в мокроте [4].

У 15 (5,8 %) из 257 пациентов, принимавших участие в данном исследовании, рентгенологических изменений в легких не выявлено, что соответствует

Таблица 4
Распределение больных в группах по степени выраженности инфильтрации; n (%)

Table 4
Distribution of patients according to severity of infiltration; n (%)

Группа больных	С поражением легочной ткани	Степень выраженности инфильтрации легочной ткани		
		1-я (слабая)	2-я (умеренная)	3-я (выраженная)
1-я (n = 46)	41 (89,1)	2 (4,9)	23 (56,1)	16 (39,0)
2-я (n = 41)	35 (85,4)	4 (11,4)	26 (74,3)	5 (14,3)
3-я (n = 51)	50 (98,0)	3 (6,0)	38 (76,0)	9 (18,0)
4-я (n = 55)	54 (98,2)	5 (9,3)	44 (81,5)	5 (9,3)
5-я (n = 64)	62 (96,9)	9 (14,5)	49 (79,0)	4 (6,5)
χ^2	11,76	3,699	9,394	22,3
p	0,01923	0,4482	0,05198	0,000175

Таблица 5
Распределение больных в наблюдаемых группах по локализации и размерам каверн в легких; n (%)
Table 5
Distribution of patients according to location and size of cavities; n (%)

Группа больных	Каверны в легких	Локализация			Размеры каверн, см		
		односторонняя		двусторонняя	≤ 2	2–4	> 4
		слева	справа				
1-я (n = 46)	26 (56,5)	6 (23,0)	10 (38,5)	10 (38,5)	22 (84,6)	3 (11,5)	1 (3,8)
2-я (n = 41)	25 (61,0)	9 (36,0)	12 (48,0)	4 (16,0)	24 (96,0)	1 (4,0)	–
3-я (n = 51)	64,7 (33)	10 (30,3)	12 (36,4)	11 (33,3)	28 (84,8)	3 (9,1)	2 (6,1)
4-я (n = 55)	26 (47,3)	8 (30,8)	14 (53,8)	4 (15,4)	20 (76,9)	6 (23,1)	–
5-я (n = 64)	40,6 (26)	4 (15,4)	14 (53,8)	8 (30,8)	22 (84,6)	4 (15,4)	–
χ ²	8,738	3,361	3,153	5,875	3,761	4,881	4,334
p	0,06800	0,4993	0,5326	0,2087	0,4393	0,2997	0,3627

данным зарубежных наблюдений, в которых нормальная рентгенограмма характерна для 9–11 % пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с ТЛ [5, 6]. *V.Kouassi et al.* отмечено, что при снижении количества CD4-лимфоцитов < 200 клеток / мм³ у 9,3 % не выявляются патологические изменения в легких [7]. Поражение верхних отделов легких при ТЛ отмечается у 72 % и характерно при увеличении количества CD4-лимфоцитов > 350 клеток / мм³ [7].

Однако не стоит забывать и об особенностях поражения легких при сочетанной ВИЧ-инфекции. Правосторонняя локализация отмечается у 42 %, поражение средней и нижней доли легкого – у 35 %, верхней доли – 5 %; левосторонняя локализация – у 50 %, поражение всего легкого – у 50 %, нижних отделов легкого – у 29,5 %, верхней доли – у 5 %. Двустороннее поражение легких наблюдалось в 68,5 % случаев [8]; поражение верхних долей – 3,7 %, средних – 62,5 %, нижних – 33,8 %. Односторонняя локализация отмечена в 71,8 %, двусторонняя – 28,2 % [9] случаев, в данном исследовании – в 151 (62,4 %) и 91 (37,6 %) из 242 случаев соответственно.

По данным зарубежных авторов, инфильтрация в легких колеблется в довольно широких пределах – 38,7; 62,5; 67,0 % [5, 7, 9]. В данном исследовании чаще (56,1–81,5 %) в группах определялась умеренная инфильтрация легочной ткани.

Как отмечено в литературе, при ТЛ в сочетании с ВИЧ-инфекцией характерны каверны в легких [10],

которые обычно встречаются при количестве CD4-лимфоцитов > 200 клеток / мм³ [11, 12]. Число больных ТЛ в сочетании в ВИЧ-инфекцией с полостями деструкции в легких достигает 20–59,3 % [5, 7], а в группах с кавернами – 40,6–64,7 %, чаще (36,4–53,8 %) – с правосторонней локализацией без статистически значимого различия между группами.

В зарубежных работах увеличение средостенных лимфатических узлов выявлялось в 9,3–17,5 % случаев [7, 9]. ВГЛУ при сочетанной ВИЧ-инфекции отмечены во многих работах [11, 12], однако в исследовании *A.Besen et al.* считается, что это довольно редкая (5,0 %) патология [10]; однако как единственное проявление туберкулезной инфекции указанная патология наблюдалась у 12 % ВИЧ-инфицированных [13]. Поражение плевры в виде плеврального выпота по данным литературы составляет 5,3; 9,3; 16,5; 18,0; 20; 25,5; 30 % [5, 7, 9, 10, 14–18].

Заключение

У больных ТЛ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, находившиеся на обследовании и лечении в филиале «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медсанчасть-43» Федеральной службы исполнения наказаний России, отмечаются следующие изменения:

- в группе больных с количеством CD4-лимфоцитов < 100 клеток в 1 мкл ИМТ ниже, чем у паци-

Таблица 6
Особенности рентгенологической картины легких у больных в наблюдаемых группах; n (%)
Table 6
Radiological features of pulmonary tuberculosis in patients; n (%)

Рентгенологический симптом	Группа					χ ²	p
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я		
	n = 46	n = 41	n = 51	n = 55	n = 64		
Полость распада легочной ткани	26 (56,5)	25 (61,0)	33 (64,7)	26 (47,3)	26 (40,6)	8,738	0,068
Поражение корня за счет ВГЛУ	4 (8,7)	2 (4,9)	–	–	–	13,39	0,009519
Милярная диссеминация	8 (17,4)	7 (17,1)	8 (15,7)	4 (7,3)	2 (3,1)	9,214	0,05597
Поражение плевры	9 (19,6)	6 (14,6)	12 (23,5)	3 (5,5)	9 (14,1)	7,562	0,109

Примечание: ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы.

ентов с уровнем CD4-лимфоцитов ≥ 500 клеток в 1 мкл;

- при снижении уровня иммунитета отмечается увеличение внелегочных и генерализованных форм туберкулеза;
- у 94,2 % больных выявлено поражение легких туберкулезным процессом;
- наиболее часто встречающейся клинической формой независимо от уровня CD4-лимфоцитов является инфильтративный туберкулез;
- при снижении количества CD4-лимфоцитов < 100 клеток в 1 мкл наиболее часто (22,0 %) определяется поражение ≥ 3 долей легких и реже (41,5 %) – 1–2 сегментов;
- при снижении количества CD4-лимфоцитов < 100 клеток в 1 мкл наиболее часто (39,0 %) определяется выраженная степень инфильтрации легочной ткани и умеренная инфильтрация легочной ткани, независимо от уровня снижения иммунитета;
- независимо от уровня снижения иммунитета наиболее часто (76,9–96,0 %) определяются каверны в легких с размерами ≤ 2 см, чаще (36,4–53,8 %) – с правосторонней локализацией;
- в качестве особенностей рентгенологической картины можно отметить поражение корня легкого за счет ВГЛУ у больных с количеством CD4-лимфоцитов < 100 клеток в 1 мкл, а также увеличение числа пациентов с милиарной диссеминацией в рентгенологической картине легких.

Конфликт интересов

Конфликт интересов автором не заявлен. Исследование выполнено без участия спонсоров.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest. The study was not supported.

Литература / References

1. Flanigan T.P., Zaller N., Taylor L. et al. HIV and infectious disease care in jails and prisons: breaking down the walls with the help of academic medicine. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2009; 120: 73–83.
2. Leung C.C. Reexamining the role of radiography in tuberculosis case finding. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011; 15 (10): 1279. DOI: 10.5588/ijtld.11.0425.
3. van't Hoog A.H., Meme H.K., Laserson K.F. et al. Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e38691. DOI: 10.1371/journal.pone.0038691.
4. Nakiyingi L., Bwanika J. M., Kirenga B. et al. Clinical predictors and accuracy of empiric tuberculosis treatment among sputum smear-negative HIV-infected adult TB suspects in Uganda. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74023.
5. Perlman D.C., el-Sadr W.M., Nelson E.T. et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25 (2): 242–246.
6. Santos Neto M., da Silva F.L., de Sousa K.R. et al. Clinical and epidemiological profile and prevalence of tuberculosis/HIV co-infection in a regional health district in the state of Maranhão, Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2012; 38 (6): 724–732. DOI: 10.1590/S1806-37132012000600007.
7. Kouassi B., N'gom A., Horo K. et al. Correlation of the manifestations of tuberculosis and the degree of immunosuppression in patients with HIV. *Rev. Mal. Respir.* 2013; 30 (7): 549–554. DOI: 10.1016/j.rmr.2013.01.003.
8. Padyana M., Bhat R.V., Dinesha M., Nawaz A. HIV-Tuberculosis: A study of chest X-Ray patterns in relation to CD4 count. *N. Am. J. Med. Sci.* 2012; 4 (5): 221–225. DOI: 10.4103/1947-2714.95904.
9. Maniar J.K., Kamath R.R., Mandalia S. et al. HIV and tuberculosis: Partners in crime. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2006; 72 (4): 276–282. DOI: 10.4103/0378-6323.26723.
10. Besen A., Staub G.J., Silva R.M. Clinical, radiological, and laboratory characteristics in pulmonary tuberculosis patients: comparative study of HIV-positive and HIV-negative inpatients at a referral hospital. *J. Bras. Pneumol.* 2011; 37 (6): 768–775.
11. Henn L., Nagel F., Dal Pizzol F. Comparison between human immunodeficiency virus positive and negative patients with tuberculosis in Southern Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 1999; 94 (3): 377–381. DOI: 10.1590/S0074-02761999000300017.
12. da Silva R.M., da Rosa L., Lemos R.N. Radiographic alterations in patients presenting human immunodeficiency virus/tuberculosis coinfection: correlation with CD4⁺ T-cell counts. *J. Bras. Pneumol.* 2006; 3 2(3): 228–233.
13. Song I., Jeong Y.J., Lee K.S. et al. Tuberculous lymphadenitis of the thorax: comparisons of imaging findings between patients with and those without HIV infection. *Am. J. Roentgenol.* 2012; 199 (6): 1234–1240. DOI: 10.2214/AJR.12.8522.
14. Picon P.D., Caramori M.L., Bassanesi S.L. et al. Differences in the clinical and radiological presentation of intrathoracic tuberculosis in the presence or absence of HIV infection. *J. Bras. Pneumol.* 2007; 33 (4): 429–436.
15. Burrill J., Williams C.J., Bain G. et al. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics.* 2007; 27 (5): 1255–1273. DOI: 10.1148/rg.275065176.
16. de Albuquerque Mde F., Albuquerque S.C., Campelo A.R. et al. Radiographic features of pulmonary tuberculosis in patients infected by HIV: is there an objective indicator of co-infection? *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2001; 34 (4): 369–372. DOI: 10.1590/S0037-86822001000400010.
17. Tshibwabwa-Tumba E., Mwinga A., Pobee J.O., Zumla A. Radiological features of pulmonary tuberculosis in 963 HIV-infected adults at three Central African Hospitals. *Clin. Radiol.* 1997; 52 (11): 837–841. DOI: 10.1016/S0009-9260(97)80078-5.
18. Trajman A., Neto E.B., Belo M.T. et al. Pleural tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1997; 1 (6): 498–501.

Поступила 30.12.2016
Received December 30, 2016

Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких

П.М.Котляров, И.Д.Лагкуева, Н.И.Сергеев, В.А.Солодкий

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Информация об авторах

Котляров Петр Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru
Affiliation ID: 60105123

Лагкуева Ирина Джабраиловна — м. н. с. научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: ilagkueva@mail.ru

Сергеев Николай Иванович — д. м. н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru

Солодкий Владимир Алексеевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: direktor@mcrr.ru

Резюме

Представлены анализ литературных данных, посвященных магнитно-резонансной томографии (МРТ) при заболеваниях легких, а также методики исследования, семиотика воспалительных и онкологических заболеваний, их дифференциальная диагностика на основании данных МРТ. Приводится сравнительная характеристика роли МРТ и компьютерной томографии (КТ). Сделано заключение об актуальности использования МРТ как метода, существенно дополняющего данные КТ при диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний легких.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, диагностика, заболевания легких.

Для цитирования: Котляров П.М., Лагкуева И.Д., Сергеев Н.И., Солодкий В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 217–223. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-217-223

Magnetic resonance imaging for diagnostics of lung diseases

Petr M. Kotlyarov, Irina D. Lagkuyeva, Nikolay I. Sergeyev, Vladimir A. Solodkiy

Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia: Profsoyuznaya ul. 86, Moscow, 117997, Russia

Author information

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru
Affiliation ID: 60105123

Irina D. Lagkuyeva, Junior Research, Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: ilagkueva@mail.ru

Nikolay I. Sergeyev, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru

Vladimir A. Solodkiy, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: direktor@mcrr.ru

Abstract

Published data on a role of magnetic resonance imaging (MRI) in diagnosis of lung disease are reviewed in the article. Methodology, signs of inflammatory and malignant diseases, and differential diagnosis are also described. The authors compared a role of MRI and computed tomography (CT) for diagnosis of lung diseases. In conclusion, MRI is a useful method for diagnosis and differential diagnosis which could complement CT findings.

Key words: magnetic resonance imaging, diagnosis, lung diseases.

For citation: Kotlyarov P.M., Lagkuyeva I.D., Sergeyev N.I., Solodkiy V.A. Magnetic resonance imaging for diagnostics of lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 217–223 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-217-223

В структуре общей заболеваемости в Российской Федерации (2010–2012) болезни органов дыхания (БОД) заняли 2-е место — 20 209,7 случая на 100 тыс. взрослого населения, а показатель смертности от БОД в указанный период в структуре смертности от всех причин переместился на 5-ю позицию — 26,9 случая на 100 тыс. населения. Показатель смертности

у мужчин превышал таковой у женщин в 4,6 раза. По данным статистики, в структуре смертности населения России в 2015 г. от БОД 75 % всех случаев было обусловлено пневмониями, а 17,3 % — злокачественными новообразованиями [1], при этом в 26,5 % случаев причиной смерти мужского населения явился рак легкого (РЛ) трахеи, бронхов. В структуре смерт-

ности женщин злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легкого находятся на 4-м месте (6,8 %) после новообразований молочной железы, ободочной кишки и желудка [2].

Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких

Спиральная или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является общепринятым современным «золотым стандартом» диагностики патологии легких, обнаружения очаговых изменений. С помощью постпроцессинговой обработки данных стало возможным выявлять острые и хронические, очаговые и интерстициальные процессы на самых ранних стадиях развития. «Объемная», или виртуальная, реконструкция позволяет оценивать состояние бронхолегочной системы за счет т. н. времяпролетных паттернов. В целях дифференциальной диагностики компьютерно-томографическое (КТ) исследование часто дополняется контрастным усилением, что позволяет гораздо лучше визуализировать сосудистые структуры, богато васкуляризированные образования (гемангиомы, менингиомы и др.) и патологически измененные участки (опухоль, метастазы) [3–6]. Однако многолетнее применение КТ оставляет открытым вопрос о дифференциальной диагностике природы патологических процессов в легких и средостении. Остается актуальной проблема дифференциальной диагностики пневмоний с бронхолоальвеолярным раком, периферическим и центральным РЛ. Воспалительный процесс, особенно «шаровидные» пневмонии, при стертой клинико-лабораторной картине нередко ошибочно принимаются за онкологический процесс. Еще одной нерешенной проблемой КТ-диагностики остается дифференциация РЛ с хроническими воспалительными процессами, имеющих сходную семиотику: уменьшение объема части легкого, снижение воздушности легочной ткани, деформация и изменение просвета бронхов [5, 7].

С внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной (МР) томографии (МРТ) начались исследования о возможностях данного метода при диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний легких. В России одними из первых исследователей возможностей МРТ в пульмонологии и торакальной радиологии (1999) явились П.М. Котляров и его коллеги [8]. Метод существенно дополнял данные КТ в дифференциации опухолевых, воспалительных, жидкость-содержащих процессов, патологии лимфатической системы. При отсутствии патологии легких МРТ малоэффективна из-за низкой плотности протонов в паренхиме легкого, деструкции легочной ткани при эмфиземе, гиперинфляции. Однако патологические изменения, приводящие к увеличению плотности ткани («плюс-патология»), такие как ателектазы, опухоли, инфильтраты, зоны карнификации легкого, слизь или плевральный выпот отображаются при МРТ с высокой диагностической точностью. По данным исследований показана

на высокая чувствительность МРТ со взвешенными по T2 изображениями (T2ВИ), последовательностями протонной плотности, а также в последовательностях инверсии-восстановления (IR) в выявлении жидкостного содержимого в легком за счет повышения интенсивности МР-сигнала на фоне гипоинтенсивной воздухосодержащей легочной ткани. При T1ВИ на фоне внутривенного контрастного усиления очаговые образования выявляются за счет накопления в них парамагнетика, а характер распределения позволяет в той или иной степени предполагать их природу. Также достоинством метода является отсутствие ионизирующего излучения при повторных исследованиях, необходимых для оценки эффективности лечения, что особенно важно при обследовании детей и беременных женщин.

По данным литературы, качество изображений выявляемых изменений в легких на аппаратах с напряженностью магнитного поля 3 Т при соблюдении технического регламента в большинстве случаев аналогично изображениям, получаемых на 1,5 Т томографах. Однако при использовании специальных программ постобработки, подавления двигательных артефактов изображения с помощью современных протоколов картина легких на 3Т МРТ будет выше. В сравнении с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Т, низкопольные аппараты (0,2–0,5 Т) менее чувствительны в выявлении очаговой патологии легких [9–12].

Общее совершенствование аппаратного и программного обеспечения, используемого для МРТ, привели к появлению новых подходов для визуализации патологии легких, улучшающих дифференциальную диагностику. Одной из современных методик являются диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), где контраст изображения определяется скоростью диффузии молекул воды в межклеточном пространстве с использованием количественного параметра. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) позволяет дифференцировать нормальные и патологические ткани. Другой перспективной и совершенствующейся технологией является возможность проведения МР-динамического контрастного усиления (МР-ДКУ), что позволяет в зависимости от фаз гемодинамики построить кривую накопления парамагнетика и уточнить природу выявляемых изменений [13].

Магнитно-резонансная томография в диагностике воспалительных изменений легких

Как показали исследования, МРТ может быть весьма эффективна в диагностике пневмоний. Метод позволяет обнаружить различные проявления пневмонии, такие как легочные очаги воспаления (в т. ч. шаровидные пневмонии), уплотнения по типу матового стекла, зоны инфильтрации. Хорошо распознаются такие осложнения, как перикардальные или плевральные выпоты, эмпиема или абсцесс легких, что не всегда возможно при КТ [14].

Интересны данные о роли МРТ при грибковых пневмониях. При МРТ узел с феноменом гало (пнев-

мония, обусловленная грибом *Aspergillus*) отчетливо выявляется на МРТ и может помочь дифференцировать причину заболевания. Знак воздушного полумесяца является прогностическим признаком развития массивного кровохарканья, что позволяет проводить раннюю диагностику ангиоинвазивного аспергиллеза и предпринять профилактические меры против этого грозного осложнения. Появление гиперинтенсивного сигнала на Т2ВИ в центре патологического процесса и гипоинтенсивного – в периферических отделах указывает на развитие некроза в зоне поражения. Проводилась сравнительная оценка МРТ и МСКТ у пациентов с диагнозом легочного микоза. Определялся комплекс семиотических признаков при микозах – очаговый, ретикулярный или полостной. Очаги выявлялись при КТ в 76,20 %, МРТ – в 80,96 % случаев. МРТ обладает высокой – 93,52–100%-ной чувствительностью в выявлении очаговых изменений при микозах и специфичностью 92–100 %. Однако бронхоэктазы и септальные утолщения выявлялись хуже и имели низкие положительные прогностические значения. МРТ-мониторинг больных легочным микозом может использоваться как альтернативный КТ метод у молодых пациентов с целью снижения лучевой нагрузки [15, 16].

Магнитно-резонансная томография в диагностике злокачественных процессов в легких

«Золотым стандартом» диагностики РЛ является МСКТ, однако многие патологические процессы в легком мимикрируют под злокачественный процесс, на самом деле таковым не являясь, и наоборот. Несвоевременная постановка диагноза, перевод пациента на динамический контроль в неясных ситуациях и в случае злокачественного процесса задерживает, а иногда и делает невозможным начало радикального лечения, увеличивается риск осложнений и смерти. МРТ-исследования при РЛ показали, что интенсивность сигнала от опухоли легкого аналогична мышцам на Т1ВИ, умеренно гиперинтенсивна – на Т2ВИ, гиперинтенсивна в последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани (IR). МРТ успешно использовалась для выявления изменений средостения, инвазии и дифференцировки опухоли от вторичных изменений, таких как смежный ателектаз и постобструктивная пневмония. По данным ряда исследований, у больных РЛ характерным признаком при МР-ДКУ является интенсивное накопление парамагнетика в периферических отделах опухоли, в то время как интенсивность центральных отделов остается неизменной [17]. Отмечены преимущества МРТ при бронхогенной карциноме. МР-сигналы гетерогенной интенсивности указывают на кровоизлияние, некроз опухоли [18].

При МРТ с высокой точностью визуализируются первичные опухолевые новообразования > 1,5 см, а также метастатически измененные лимфатические узлы > 1 см за счет интенсивного накопления контрастного препарата. Большинство авторов сходятся во мнении, что по данным МР-ДКУ злокачествен-

ные очаги имеют тенденцию к усилению с более высокими подъемами и максимальными пиками накопления парамагнетика, быстрым или постепенным его вымыванием, тогда как доброкачественные очаги – гранулемы, туберкулез, гамартомы, как правило, слабее накапливают парамагнетик и медленнее вымывают его [19, 20].

Результаты ДВИ обладают высокой прогностической ценностью в уточнении злокачественного характера процесса. Проведены исследования у пациентов с центральным РЛ и сопутствующим ателектазом, диагностированным на основании данных позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). При сравнении методов исследования МР-визуализация оказалась менее информативной по сравнению с ПЭТ / КТ. Однако ДВИ позволила дифференцировать опухолевые массы от ателектаза у всех больных. Таким образом, ДВИ обеспечивает наиболее ценную информацию, которая не выявляется при обычном МРТ и имеет потенциал для клинической дифференциации центральной карциномы легких и ателектаза [21, 22].

Результаты исследования показывают, что МРТ не может заменить КТ для диагностики легочных метастазов. Очаги размерами ≥ 6 мм могут быть идентифицированы при МРТ, однако оценка таких очагов представляет определенные трудности, а выявляемость очагов < 6 мм затруднительна. Как показали исследования, при МРТ качественнее, чем при КТ, выявляются метастазы меланомы со значительно большей специфичностью (83,4 % vs 50,4 %) [23]. Динамическая МРТ с использованием ДКУ и ДВИ является перспективным методом и потенциальным биомаркером не только для оценки реакции опухоли на химиотерапию и лучевое лечение, но и прогнозирования результатов выживаемости. Увеличение показателя ИКД до $2,1 \times 10^{-3}$ мм² / с указывало на эффективность терапии немелкоклеточного РЛ и метастатического поражения [24].

Магнитно-резонансная томография в диагностике доброкачественных образований в легких

Легочная гамартома является 3-м по частоте встречаемости доброкачественным очаговым образованием легких, которая распознается при МСКТ по наличию кальцинатов и включений жировой ткани. Однако в 50 % случаев жир или кальцификация могут не отображаться при КТ, т. к. часть гамартом состоят преимущественно из хрящевой ткани. Миксоидные матрицы хрящевой ткани дают очень высокую интенсивность сигнала на Т2ВИ. МРТ может быть эффективным методом в распознавании гамартом, которые не содержат жир, кальцинаты. При МР-ДКУ в гамартомах отмечается кольцевидное накопление парамагнетика в артериальной фазе с последующим однородным контрастированием образования в отсроченной фазе исследования [25, 26].

У части пациентов паразитарная инфекция протекает при стертой клинической картине, являясь

случайной находкой при КТ, что обуславливает дифференциально-диагностические трудности определения их нозологической принадлежности. По данным МРТ в Т2ВИ в режиме с подавлением сигнала от жировой ткани, результаты ДКУ позволяют снять диагнозы рак, метастатическое поражение. Это обусловлено выявлением фиброзных изменений, жидкостного содержимого, перегородчатых структур (эхинококк, альвеококк, цистицеркоз); отсутствием патологии бронхов в зоне поражения, отсутствием или незначительным накоплением парамагнетика в зоне патологических изменений при ДКУ (парагонимоз, шистосоматоз) [27].

Склерозирующие гемангиомы являются редкими бессимптомными легочными новообразованиями, которые представляют собой периферические отдельные узлы, преимущественно встречающиеся у женщин старше 50 лет. При МСКТ с контрастным усилением для легочной склерозирующей гемангиомы характерно однородное накопление контрастного средства на постконтрастных изображениях. По данным МРТ при склерозирующей гемангиоме выявляется гетерогенной интенсивности сигнал на Т1-, Т2ВИ: гипоинтенсивный МР-сигнал – в Т1ВИ, соответствующий зонам склероза, а гиперинтенсивный в Т1ВИ и Т2ВИ – гемангиоматозным лакунам, заполненным кровью, геморрагиям внутри опухоли. При МР-ДКУ характерен максимальный пик накопления в опухоли через 2 мин после введения парамагнетика. Таким образом, МРТ дает более развернутую, чем КТ, картину образования [28].

Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике природы патологических изменений в легких

Использование различных МР-последовательностей, ДВИ, МР-ДКУ позволяет с высокой степенью вероятности провести дифференциальную диагностику РЛ и неонкологических процессов, распознать вторичное поражение органа. Исследовались возможности МРТ при туберкулезе в плане дифференциальной диагностики РЛ или его возникновения на фоне туберкулемы. Как известно, одним из характерных КТ-признаков туберкулемы являются включения кальция. Однако у части пациентов кальцинаты могут отсутствовать, но преобладают участки пониженной плотности, которые представляют собой казеозный некроз, что делает необходимым проведение дифференциальной диагностики со злокачественной опухолью легкого [29, 30]. Проведена сравнительная оценка интенсивности МР-сигнала для дифференциации периферического РЛ и туберкулом. У 2 из 17 больших РЛ на Т2ВИ и у 9 из 11 пациентов с туберкуломой в зоне патологических изменений отмечен гипоинтенсивный сигнал, т. е. гипоинтенсивность указывала на туберкулому с преимущественно казеозным распадом (чувствительность – 82 %, специфичность – 89 %, точность – 87 %). Средние отношения интенсивности сигнала туберкулемы к мышцам были значительно ниже,

чем у злокачественных опухолей на Т2ВИ и Т1ВИ ($p < 0,0001$). При Т1ВИ на фоне введения парамагнетика показана картина периферического усиления в 7 случаях туберкулом и только у 2 пациентов с РЛ, тогда как диффузное усиление выявлено в 15 случаях злокачественных опухолей и 2 туберкулом. Результаты МРТ были сопоставимы с таковыми при МСКТ у 84 % пациентов. МРТ является полезным дополнительным методом с точки зрения дифференциации туберкулемы с преимущественно казеозным распадом от злокачественной опухоли. Результаты МРТ туберкулемы хорошо коррелировали с данными патологоанатомических изменений [31, 32].

Согласно данным анализа последних работ показано, что МРТ является важным дополнительным методом уточнения природы очаговых поражений легкого. В пользу доброкачественных изменений при МРТ свидетельствует наличие включений жира (гамартома, туберкулома), выявление жидкостного компонента и перегородок в структуре (паразитарные инфекции), отсутствие накопления контрастного препарата, либо его незначительное контрастное усиление и длительное вымывание [33].

Существенную помощь в определении природы образования оказывает ДВИ на основе ИКД – значения $< 1,1–1,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2 / \text{с}$ составляли чувствительность и специфичность для злокачественности процесса 70–83 и 74–97 %; $< 1,135 \times 10^{-3} – 83$ и 90 % соответственно. При показателе $1,0 \times 10^{-3}$ и равной или большей, чем у спинного мозга, интенсивности МР-сигнала, значения чувствительности специфичности и точности составляли соответственно 89, 61 и 80 %. Дополнительные данные о патологии возможно получить при оценке непосредственно интенсивности МР-сигнала ДВИ – гиперинтенсивный сигнал выявляемых изменений в секвенциях с высоким b-фактором и низкоинтенсивный сигнал на ИКД-построениях также с высокой долей вероятности указывают на злокачественность изменений [34].

Последние исследования в области оценки результатов МР-ДКУ позволили выявить ряд определенных типичных вариантов фазового распределения парамагнетика в сосудистом русле изучаемых объектов. Так, быстрое (пикообразное) накопление контрастного препарата в зоне патологических изменений в артериальную фазу с последующим плато или быстрым сбросом (эффект «вымывания») указывают на высокую вероятность его злокачественности. Наоборот, пневмонии и очаги воспаления имеют тенденцию к быстрому в той или иной степени увеличению и постепенному уменьшению сигнала после достижения максимума, который, в свою очередь, зависит от стадии процесса, но в большинстве случаев не превышает нормальные значения более чем в 2 раза. При проведении МР-ДКУ для легочных образований показана чувствительность, специфичность и точность 76–100, 70–100 и 80–95 % соответственно [35].

По результатам последних работ [36, 37] показано, что результаты терапии легочных злокачественных новообразований могут быть так же эффектив-

но оценены при помощи МР-ДКУ, особенно в сочетании с ДВИ-ИКД, на основании изменения кривой накопления и ИКД в патологических очагах, что коррелирует с изменением метаболической активности опухолевой ткани.

Заключение

Таким образом, по результатам анализа литературы показано, что данные МРТ существенно дополняют КТ-картину при диагностике и мониторинге различных заболеваний легких, выявляя дополнительные данные о природе очаговых процессов, что позволяет контролировать эффективность лечения РЛ и воспалительных заболеваний. Дальнейшее совершенствование МР-технологий и методик исследования, накопление материала о МРТ-диагностике заболеваний легких, несомненно, расширят показания к использованию метода в пульмонологических клиниках и торакальных отделениях.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данная работа выполнялась в рамках научной тематики отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was conducted within a framework of a research field of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Russian Federal Academic Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia.

Литература

- Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017.
- Tuddenham W.J. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Am. J. Roentgenol.* 1984; 143 (3): 509–517. DOI: 10.2214/ajr.143.3.509.
- Vaert A. L., Knauth M., Sartor K. et al. Diagnostic Imaging. Computed Tomography of the Lung A Pattern Approach. М.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
- Котляров П.М. Многосрезовая компьютерная томография легких – новый этап развития лучевой диагностики заболеваний легких. *Медицинская визуализация*. 2011; (4): 14–20.
- Котляров П. М. Постпроцессинговая обработка данных мультиспиральной компьютерной томографии в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477.
- Котляров П.М. Лучевые методы в диагностике заболеваний органов дыхания. *Российский медицинский журнал*. 2001; 9 (5): 197–207.
- Котляров П.М., Гамова Е.В., Нуднов Н.В. и др. Магнитно-резонансная томография в визуализации органов дыхания, средостения и при некоторых патологических состояниях. *Пульмонология*. 1999; (4): 26–30.
- Wielpütz M., Kauczor H.U. MRI of the lung: state of the art. *Diagn. Interv. Radiol.* 2012; 18 (4): 344–353. DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.5365-11.0.
- Biederer J., Beer M., Hirsch W. et al. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights Imaging*. 2012; 3 (4): 355–371. DOI: 10.1007/s13244-011-0146-8.
- Biederer J., Ohno Y., Hatabu H. et al. Screening for lung cancer: Does MRI have a role? *Eur. J. Radiol.* 2017; 86: 353–360. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.09.016.
- Kurihara Y., Matsuoka S., Yamashiro T. et al. MRI of pulmonary nodules. *Am. J. Roentgenol.* 2014; 202 (3): 210–216. DOI: 10.2214/AJR.13.11618.
- Mori T., Nomori H., Ikeda K. et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3 (4): 358–364. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318168d9ed.
- Eibel R., Herzog P., Dietrich O. et al. Magnetic resonance imaging in the involution of pneumonia. *Radiologe*. 2006; 46 (4): 267–274. DOI: 10.1007/s00117-005-1326-7.
- Kim M.J., Lee K.S., Kim J. et al. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2001; 25 (2): 305–310.
- Blum U., Windfuhr M., Buitrago-Tellez C. et al. Invasive pulmonary aspergillosis. MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest*. 1994; 106 (4): 1156–1161.
- Binghu J., Huaijun L., Dan Z. Diagnostic and clinical utility of dynamic contrast-enhanced MR imaging in indeterminate pulmonary nodules: a metaanalysis. *Clin. Imaging*. 2016; 40 (6): 1219–1225. DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.08.017.
- Лукьяненко П.И., Усов В.Ю., Коломиец С.А., и др. Возможности магнитно-резонансной томографии с контрастированием в диагностике рака легкого. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 11 (3): 455–459.
- Khalila A., Majlatha M., Gounant V. et al. Contribution of magnetic resonance imaging in lung cancer imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2016; 97 (10): 991–1002. DOI: 10.1016/j.diii.2016.08.015.
- Сергеев Н.И., Котляров П.М. и др. Оценка результатов химиолучевого лечения вторичного поражения костей по данным магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением. *Лучевая диагностика и терапия*. 2013; 3 (4): 89–92.
- Yang R.M., Li L., Wei X.H. et al. Differentiation of Central Lung Cancer from Atelectasis: Comparison of Diffusion-Weighted MRI with PET/CT. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e60279. DOI: 10.1371/journal.pone.0060279.
- Ohno Y., Koyama H., Yoshikawa T. et al. Diffusion weighted MRI versus 18F-FDG PET/CT: performance as predictors of tumor treatment response and patient survival in patients with non-small cell lung cancer receiving chemoradiotherapy. *Am. J. Roentgenol.* 2012; 198 (1): 75–82. DOI: 10.2214/AJR.11.6525.
- Hausmann D., Jochum S., Utikal J. et al. Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage III/IV malignant melanoma. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011; 9 (3): 212–222. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07614.x.

24. Liu H., Liu Y., Ye N. Usefulness of diffusion weighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions. *Eur. Radiol.* 2010; 20 (4): 807–815. DOI: 10.1007/s00330-009-1629-6.
25. Alexopoulos E., Economopoulos N., Priftis K.N. et al. MR imaging findings of an atypical pulmonary hamartoma in a 12-year-old child. *Pediatr. Radiol.* 2008; 38 (10): 1134–1137. DOI: 10.1007/s00247-008-0938-2.
26. Fujimoto K. Usefulness of contrast-enhanced magnetic resonance imaging for evaluating solitary pulmonary nodules. *Cancer Imaging.* 2008; 8 (1): 36–44. DOI: 10.1102/1470-7330.2008.0009.
27. Котляров П.М., Сергеев Н.И. Лучевые методы исследования в дифференциальной диагностике паразитарных и опухолевых поражений легких. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15 (4): 33–39. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-33-39.
28. Nakanishi K., Kozaki S., Fujimoto S. et al. Pulmonary sclerosing hemangioma: report of a case with emphasis on dynamic MR imaging findings. *Radiat. Med.* 1997; 15 (2): 117–119.
29. Ерохин В. В., Земскова С. С. Современные представления о туберкулезном воспалении. *Проблемы туберкулеза.* 2003; 3: 11–21.
30. Холодок О.А., Григоренко А.А., Черемкин М.И. Туберкулема легкого как форма туберкулезного процесса. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2014; 53: 126–131.
31. Chung M.H., Lee H.G., Kwon S.S. et al. MR imaging of solitary pulmonary lesion: emphasis on tuberculomas and comparison with tumors. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2000; 11 (6): 629–637.
32. Sakai F., Sone S., Maruyama A. et al. Thin-rim enhancement in Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance images of tuberculoma: a new finding of potential differential diagnostic importance. *J. Thorac. Imaging.* 1992; 7 (3): 64–69.
33. Котляров П.М., Гамова Е.В. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике периферического рака легкого. *Медицинская визуализация.* 2002; 4: 35–39.
34. Карташов М.В., Карташова О.М., Котляров П.М. Первый опыт применения диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при мелкоочечном раке легкого. *Медицинская визуализация.* 2011; 4: 28–33.
35. Yoon S.H., Park C.M., Park S.J. et al. Tumor heterogeneity in lung cancer: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2016; 280 (3): 940–948. DOI: 10.1148/radiol.2016151367.
36. Gaustad J.V., Simonsen T.G., Smistad R. et al. Early effects of low dose bevacizumab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *BMC Cancer.* 2015; 15: 900. DOI: 10.1186/s12885-015-1918-1.
37. Chen Y.F., Yuan A., Cho K.H. et al. Functional evaluation of therapeutic response of HCC827 lung cancer to bevacizumab and erlotinib targeted therapy using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI. *PLoS One.* 2017; 12 (11): e0187824. DOI: 10.1371/journal.pone.0187824.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrov G.V. Malignancy in Russia, 2015 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii; 2017 (in Russian).
3. Tuddenham W.J. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Am. J. Roentgenol.* 1984; 143 (3): 509–517. DOI: 10.2214/ajr.143.3.509.
4. Baert A. L., Knauth M., Sartor K. et al. Diagnostic Imaging. Computed Tomography of the Lung a Pattern Approach. M.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
5. Kotlyarov P.M. Multislice CT as a novel imaging diagnostic method in lung diseases. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2011; (4): 14–20 (in Russian).
6. Kotlyarov P.M. Multispiral computed tomography post-processing for refining diagnosis of diffuse lung diseases. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477 (in Russian).
7. Kotlyarov P.M. Image methods in diagnosis of respiratory disease. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; 9 (5): 197–207 (in Russian).
8. Kotlyarov P.M., Gamova E.V., Nudnov N.V. et al. Magnetic resonance imaging in visualization of respiratory system, mediastinum and in some diseases. *Pul'monologiya.* 1999; (4): 26–30 (in Russian).
9. Wielpütz M., Kauczor H.U. MRI of the lung: state of the art. *Diagn. Interv. Radiol.* 2012; 18 (4): 344–353. DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.5365-11.0.
10. Biederer J., Beer M., Hirsch W. et al. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights Imaging.* 2012; 3 (4): 355–371. DOI: 10.1007/s13244-011-0146-8.
11. Biederer J., Ohno Y., Hatabu H. et al. Screening for lung cancer: Does MRI have a role? *Eur. J. Radiol.* 2017; 86: 353–360. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.09.016.
12. Kurihara Y., Matsuoka S., Yamashiro T. et al. MRI of pulmonary nodules. *Am. J. Roentgenol.* 2014; 202 (3): 210–216. DOI: 10.2214/AJR.13.11618.
13. Mori T., Nomori H., Ikeda K. et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3 (4): 358–364. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318168d9ed.
14. Eibel R., Herzog P., Dietrich O. et al. Magnetic resonance imaging in the involution of pneumonia. *Radiologe.* 2006; 46 (4): 267–274. DOI: 10.1007/s00117-005-1326-7.
15. Kim M.J., Lee K.S., Kim J. et al. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2001; 25 (2): 305–310.
16. Blum U., Windfuhr M., Buitrago-Tellez C. et al. Invasive pulmonary aspergillosis. MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest.* 1994; 106 (4): 1156–1161.
17. Binghu J., Huaijun L., Dan Z. Diagnostic and clinical utility of dynamic contrast-enhanced MR imaging in indeterminate pulmonary nodules: a metaanalysis. *Clin. Imaging.* 2016; 40 (6): 1219–1225. DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.08.017.
18. Luk'yanenok P.I., Usov V.YU., Kolomiyets S.A. et al. A role of contrast-enhanced magnetic resonance imaging for diagnosis of lung carcinoma. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2014; 11 (3): 455–459 (in Russian).
19. Khalila A., Majlatha M., Gounant V. et al. Contribution of magnetic resonance imaging in lung cancer imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2016; 97 (10): 991–1002. DOI: 10.1016/j.diii.2016.08.015.

Поступила 19.11.17

References

1. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality from respiratory diseases in employable population of Russia in 2010 – 2012. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297 (in Russian).

20. Sergeyev N.I., Kotlyarov P.M. et al. Results of chemotherapeutic and radiation treatment of secondary bone lesions according to data of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2013; 3 (4): 89–92 (in Russian).
21. Yang R.M., Li L., Wei X.H. et al. Differentiation of Central Lung Cancer from Atelectasis: Comparison of Diffusion-Weighted MRI with PET/CT. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e60279. DOI: 10.1371/journal.pone.0060279.
22. Ohno Y., Koyama H., Yoshikawa T. et al. Diffusion weighted MRI versus 18F-FDG PET/CT: performance as predictors of tumor treatment response and patient survival in patients with non-small cell lung cancer receiving chemoradiotherapy. *Am. J. Roentgenol*. 2012; 198 (1): 75–82. DOI: 10.2214/AJR.11.6525.
23. Hausmann D., Jochum S., Utikal J. et al. Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage III/IV malignant melanoma. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011; 9 (3): 212–222. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07614.x.
24. Liu H., Liu Y., Ye N. Usefulness of diffusion weighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions. *Eur. Radiol*. 2010; 20 (4): 807–815. DOI: 10.1007/s00330-009-1629-6.
25. Alexopoulou E., Economopoulos N., Priftis K.N. et al. MR imaging findings of an atypical pulmonary hamartoma in a 12-year-old child. *Pediatr. Radiol*. 2008; 38 (10): 1134–1137. DOI: 10.1007/s00247-008-0938-2.
26. Fujimoto K. Usefulness of contrast-enhanced magnetic resonance imaging for evaluating solitary pulmonary nodules. *Cancer Imaging*. 2008; 8 (1): 36–44. DOI: 10.1102/1470-7330.2008.0009.
27. Kotlyarov P.M., Sergeyev N.I. Imaging methods in differential diagnosis of parasitic and malignant lesions of the lungs. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2016; 15 (4): 33–39. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-33-39 (in Russian).
28. Nakanishi K., Kozaki S., Fujimoto S. et al. Pulmonary sclerosing hemangioma: report of a case with emphasis on dynamic MR imaging findings. *Radiat. Med*. 1997; 15 (2): 117–119.
29. Erokhin V. V., Zemskova S. S. Current approach to tuberculous inflammation. *Problemy tuberkuleza*. 2003; 3: 11–21 (in Russian).
30. Kholodok O.A., Grigorenko A.A., Cheremkin M.I. Pulmonary tuberculoma as a variant of pulmonary tuberculosis. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014; 53: 126–131 (in Russian).
31. Chung M.H., Lee H.G., Kwon S.S. et al. MR imaging of solitary pulmonary lesion: emphasis on tuberculomas and comparison with tumors. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2000; 11 (6): 629–637.
32. Sakai F., Sone S., Maruyama A. et al. Thin-rim enhancement in Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance images of tuberculoma: a new finding of potential differential diagnostic importance. *J. Thorac. Imaging*. 1992; 7 (3): 64–69.
33. Kotlyarov P.M., Gamova E.V. et al. Possibilities of magnetic resonance imaging in diagnosis of peripheral lung carcinoma. *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2002; 4: 35–39 (in Russian).
34. Kartashov M.V., Kartashova O.M., Kotlyarov P.M. The first experience of diffusion weighted magnetic resonance imaging for diagnosis of small-cell lung cancer. *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2011; 4: 28–33 (in Russian).
35. Yoon S.H., Park C.M., Park S.J. et al. Tumor heterogeneity in lung cancer: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2016; 280 (3): 940–948. DOI: 10.1148/radiol.2016151367.
36. Gaustad J.V., Simonsen T.G., Smistad R. et al. Early effects of low dose bevacizumab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *BMC Cancer*. 2015; 15: 900. DOI: 10.1186/s12885-015-1918-1.
37. Chen Y.F., Yuan A., Cho K.H. et al. Functional evaluation of therapeutic response of HCC827 lung cancer to bevacizumab and erlotinib targeted therapy using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI. *PLoS One*. 2017; 12 (11): e0187824. DOI: 10.1371/journal.pone.0187824.

Received November 19, 2017

Возможности фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония при терапии хронической обструктивной болезни легких: обзор современных данных

С.Н.Авдеев^{1,2}, Н.В.Трушенко^{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 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

Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

Резюме

Основными лекарственными средствами для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) стабильного течения являются бронходилататоры длительного действия – длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и их комбинации. Комбинированный препарат индакатерол / гликопирроний (ИНД / ГЛИ) – первая в мире фиксированная комбинация ДДБА / ДДАХП, для которой накоплена весомая доказательная база, подтверждающая ее эффективность при улучшении функциональных параметров, симптомов болезни, качества жизни пациентов и снижении частоты обострений ХОБЛ. Целью настоящего обзора результатов новейших исследований явилось подтверждение высокой клинической эффективности применения ИНД / ГЛИ, определяющей дальнейшие перспективы применения указанной комбинации у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, двойная бронходилатация, гиперинфляция легких, ремоделирование, сердечно-сосудистая система, индакатерол / гликопирроний.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Возможности фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония при терапии хронической обструктивной болезни легких: обзор современных данных. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 224–233. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233

Effects of fixed combination of indacaterol/glycopyrronium in chronic obstructive pulmonary disease: state-of-the art review

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); 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 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

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Researcher, Research Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

Abstract

Long-acting bronchodilators (long-acting β_2 -agonists (LABA), long-acting anticholinergics (LAMA) and their combinations) are the basic drugs for treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) is the first fixed LABA/LAMA combination acquired significant evidence of its efficacy for improvement lung function, symptoms, and quality of life, and decrease in the rate of acute exacerbations of COPD. The aim of this review was to reassess clinical efficacy of IND/GLY in treatment of COPD with regard to recent data and to outline the further role of this combination in therapy of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, dual bronchodilation, lung hyperinflation, remodeling, cardiovascular system, indacaterol/glycopyrronium.

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V. Effects of fixed combination of indacaterol / glycopyrronium in chronic obstructive pulmonary disease: state-of-the art review. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 224–233 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233

На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается в центре внимания российских и международных исследователей в связи с рядом нерешенных вопросов, самым важным из которых является выбор тактики лечения данного заболевания [1].

В рекомендациях *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2018)* предлагается определять объем базисной терапии на основании частоты обострений ХОБЛ за предыдущий год и выраженности ее симптомов при использовании модифицированной шкалы одышки (*Modified British Medical Research Council questionnaire – mMRC*) и теста оценки ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*). Целью лечения ХОБЛ является не только облегчение текущей клинической симптоматики, но и снижение риска прогрессирования болезни и развития обострений [2].

Основными патофизиологическими проявлениями ХОБЛ являются экспираторное ограничение воздушного потока, в основе которого лежат как обратимые (сокращение гладкой мускулатуры бронхов, отек слизистой бронхов и т. п.), так и необратимые процессы (фиброз и ремоделирование стенки бронхов, альвеолярная деструкция и т. п.), а также легочная гиперинфляция [3, 4]. Таким образом, наиболее патогенетически обоснованным для терапии ХОБЛ является применение бронхолитических препаратов, способствующих уменьшению легочной гиперинфляции, при приеме которых за счет расслабления гладкой мускулатуры бронхов увеличивается скорость воздушного потока на выдохе.

Подтверждением этого могут служить и данные недавно завершеного метаанализа, охватившего результаты 23 рандомизированных клинических исследований ($n = 23\ 213$), по результатам которого установлено, что увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у пациентов с ХОБЛ коррелирует со снижением частоты обострений, снижением потребности в препаратах неотложной помощи, облегчением выраженности одышки по эволютивной шкале *TDI (Transition Dyspnea Index – динамический индекс одышки)*, а также улучшением качества жизни по данным респираторного опросника клиники Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ*) (для всех корреляций – $p < 0,001$) [5].

Основными лекарственными средствами для лечения ХОБЛ стабильного течения являются бронходилататоры длительного действия – длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и их комбинации [2].

Актуальность двойной бронходилатации при хронической обструктивной болезни легких

Потенцирующее взаимодействие холинергической и адренергической системы дыхательных путей показано *ex vivo* на изолированных бронхах человека и *in vivo* – у пациентов с ХОБЛ [6, 7]. По результатам

исследований подтверждена более выраженная релаксация как средних, так и малых дыхательных путей под воздействием комбинации ДДБА и ДДАХП по сравнению с воздействием монокомпонентов. Комбинация ДДБА / ДДАХП оказывает более выраженное влияние на симптомы ХОБЛ, показатели легочной функции и качество жизни пациентов по сравнению с использованием только ДДБА или ДДАХП [8–10]. Особый интерес представляют результаты исследований, подтверждающие преимущества комбинации ДДБА / ДДАХП в отношении снижения частоты обострений, по сравнению с монотерапией ДДАХП и ДДБА, а также комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и ДДБА [11].

На основании указанных преимуществ ДДБА / ДДАХП занимают ведущую позицию в современной стратегии лечения ХОБЛ по версии GOLD (2018) и рекомендуются в качестве препаратов 1-й линии терапии группы D (выраженные симптомы, высокий риск обострений) и предпочтительных препаратов выбора при недостаточном эффекте от монотерапии ДДБА или ДДАХП в группе В (выраженные симптомы, низкий риск обострений) и группе С (невыраженные симптомы, высокий риск обострений) [2].

В Федеральных клинических рекомендациях существенная роль в терапии ХОБЛ отводится комбинации ДДБА / ДДАХП, а также выделяются четкие показания для их назначения [12, 13]:

- наличие выраженных симптомов ХОБЛ ($mMRC \geq 2$ или $CAT \geq 10$ баллов) при первичном обращении;
- повторные обострения (≥ 2 среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, при котором потребовалась госпитализация) у пациентов без бронхиальной астмы (БА) и эозинофилии, получающих монотерапию ДДАХП или ДДБА;
- недостаточный контроль над симптомами на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА у пациентов без БА и эозинофилии;
- необходимость проведения тройной терапии (ДДБА / ДДАХП + иГКС как один из вариантов).

Индакатерол / гликопирроний (ИНД / ГЛИ) – первая разработанная в мире фиксированная комбинация ДДБА / ДДАХП. В Российской Федерации ИНД / ГЛИ зарегистрирован под торговым названием Ультибро® Бризхалер® и используется ингаляционно в дозе 110 / 50 мкг 1 раз в сутки. Данный препарат занимает одну из ведущих позиций в международных рекомендациях по лечению ХОБЛ, которая в перспективе, вероятно, будет расширена за счет получения новых данных [14, 15].

Влияние комбинации индакатерол / гликопирроний на основные клинические и функциональные показатели

По данным исследовательской программы III фазы IGNITE (52 страны; $n > 10\ 000$) и исследования QUANTIFY показано, что ИНД / ГЛИ 110 / 50 мг,

назначаемый однократно в сутки, вызывал более быстрое и более продолжительное увеличение ОФВ_1 , чем терапия индакатеролом, гликопирронием, тиотропием, салметеролом / флутиказоном и комбинацией тиотропий + формотерол [16].

Пациенты со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, принимавшие участие в исследовании SHINE ($n = 2144$), были разделены на 5 групп терапии, сопоставимые на момент включения в исследование по функциональным показателям:

- ИНД / ГЛИ ($n = 475$);
- ИНД 150 мкг ($n = 477$);
- ГЛИ 50 мкг ($n = 475$);
- тиотропий 18 мкг ($n = 483$);
- плацебо ($n = 234$).

У больных, получавших ИНД / ГЛИ на 26-й неделе лечения, были достоверно выше показатели ОФВ_1 (1,45 л vs 1,38 л в группе ИНД; 1,36 л – в группе ГЛИ; 1,37 л – в группе тиотропия; 1,25 л – в группе плацебо; $p < 0,001$ для всех групп) [17].

Значимый прирост ОФВ_1 получен и в исследованиях FLIGHT-1 и FLIGHT-2 на 12-й неделе терапии ИНД / ГЛИ (разница (Δ) составила 246 мл по ОФВ_1 AUC_{0-12} (площадь под кривой – 0–12 ч) по сравнению с плацебо; $\Delta = 79-85$ мл – по сравнению с монотерапией ИНД) [18]. Достоверное увеличение ОФВ_1 на фоне лечения ИНД / ГЛИ по сравнению с тиотропием также подтверждено в исследованиях SPARK (средняя Δ составила +60–80 мл) на 64-й неделе лечения и в исследовании BLAZE (средняя Δ для ОФВ_1 составила +110 мл; AUC_{0-4}) – на 6-й неделе лечения [9, 11].

Согласно данным недавно проведенного метаанализа, при терапии ИНД / ГЛИ ОФВ_1 увеличивался на 89,4 мл (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 76,04–102,85) по сравнению с монокомпонентами ($p < 0,001$). Значимым было и влияние на выраженность одышки по шкале TDI (среднее отличие – 0,52; 95%-ный ДИ – 0,2–0,75), а также долю пациентов, удовлетворенных лечением (отношение шансов (ОШ) – 1,41; 95%-ный ДИ – 1,19–1,66). Средняя разница по влиянию на качество жизни по SGRQ между ИНД / ГЛИ и монокомпонентами составила –1,55 балла (95%-ный ДИ – от –2,08 до –1,02 балла) [19].

Существенное значение имеют и результаты проспективного мультицентрового 12-недельного рандомизированного открытого исследования CRYSTAL, дизайн которого был максимально приближен к реальной клинической практике, которое заключалось в прямом переключении на комбинацию ИНД / ГЛИ с предшествующей терапии ДДБА или ДДАХП, а также с ДДБА / иГКС. В рамках данной работы у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести без частых обострений показано, что ИНД / ГЛИ превосходит по влиянию на ОФВ_1 ДДБА / иГКС ($\Delta = 71$ мл; $p < 0,0001$) и монотерапию ДДБА или ДДАХП ($\Delta = 101$ мл; $p < 0,0001$). Преимущества ИНД / ГЛИ выявлены также в отношении динамики одышки по шкале TDI: по сравнению с иГКС / ДДБА – $\Delta = 1,1$ единицы ($p < 0,0001$) по сравнению с ДДБА или ДДАХП – $\Delta = 1,26$ единиц ($p < 0,0001$) [20].

В исследовании QUANTIFY показано, что при терапии ИНД / ГЛИ в дозе 110 / 50 мкг однократно по сравнению с тиотропием 18 мкг однократно + формотерол 12 мкг двукратно в большей степени улучшались показатели функции легких: ОФВ_1 – $\Delta = 68$ мл (95%-ный ДИ – 37–100; $p < 0,001$); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – $\Delta = 74$ мл (95%-ный ДИ – 24–125; $p = 0,004$). Значимые отличия получены и по числу пациентов с уменьшением одышки на > 1 балл по шкале TDI: 49,6 % – в группе пациентов, получавших ИНД / ГЛИ, и 42,4 % – в группе больных, принимавших тиотропий + формотерол ($p = 0,033$). По частоте разлития обострений и времени до развития ближайшего обострения группы не различались. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что фиксированная комбинация ИНД / ГЛИ как минимум не уступает по эффективности свободной комбинации ДДБА + ДДАХП, но при этом существенно удобнее в использовании для пациентов, увеличивая их приверженность лечению [16].

При сравнении ИНД / ГЛИ с иГКС / ДДБА (салметерол / флутиказон) показано, что в случае терапии ИНД / ГЛИ ОФВ_1 увеличивается в большей степени: в среднем – на 75 мл в исследовании LANTERN, на 103 мл – в исследовании ILLUMINATE (26-я неделя терапии) и на 62 мл – в исследовании FLAME (52-я неделя) [11, 21, 22].

ИНД / ГЛИ обеспечивает значимое увеличение числа ночей и дней, свободных от симптомов болезни, а также число дней, когда пациенты могут выполнять привычный уровень физической нагрузки по сравнению как с плацебо, так и с монокомпонентами препарата, а также с тиотропием [7].

Через 3 нед. терапии ИНД / ГЛИ существенно увеличивалась толерантность к физической нагрузке ($\Delta = 59,5$ с – при субмаксимальной нагрузке), а также уменьшалась динамическая гиперинфляция (увеличение емкости вдоха) при велоэргометрии [23].

Влияние терапии комбинацией индакатерол / гликопирроний на гиперинфляцию легких и сердечно-сосудистую систему

Важнейшую роль в развитии клинической симптоматики ХОБЛ играет легочная гиперинфляция, которая вызывает целый ряд неблагоприятных последствий – нарушение функции дыхательных мышц, ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физической нагрузки и т. п. [3, 4]. Легочная гиперинфляция является независимым предиктором смерти у пациентов с ХОБЛ [24].

Гиперинфляция легких также ассоциирована с нарушением функции сердца. Так, показано, что тяжесть эмфиземы обратно коррелирует с показателем конечного диастолического объема (КДО), ударным объемом и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [25]. Доказана прямая связь между уменьшением КДО и следующим за ним уменьшением ФВ и гиперинфляцией легких [26, 27]. Хотя точный механизм указанной взаимосвязи до конца

не известен, предполагается, что легочная гиперинфляция приводит к уменьшению внутригрудного кровотока и уменьшению преднагрузки, что снижает наполнение ЛЖ [28]. Таким образом, уменьшение легочной гиперинфляции у больных ХОБЛ приводит не только к улучшению легочной вентиляции, но и оказывает непрямой эффект на функционирование сердечно-сосудистой системы.

Указанные взаимосвязи между легочной гиперинфляцией и функцией сердца послужили основанием для проведения исследования CLAIM, целью которого явилась оценка влияния комбинации ДДБА / ДДАХП (ИНД / ГЛИ) на легочную гиперинфляцию, сердечную преднагрузку и наполнение камер сердца [29]. CLAIM – двойное слепое рандомизированное двухфазное перекрестное плацебо-контролируемое исследование, выполненное на базе специализированной клиники в Германии. Критериями включения явились следующие: наличие ХОБЛ, возраст старше 40 лет, стаж курения > 10 пачко-лет, увеличение остаточного объема легких (ООЛ) > 135 %, постбронходилатационным значением ОФВ₁ < 80% и отношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 0,7. Больные ХОБЛ со стабильным течением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний также допускались в исследование. Однако наличие аритмии, сердечной недостаточности (< 40 %), нестабильного течения ишемической болезни сердца или неконтролируемой артериальной гипертензии являлись критериями исключения.

В исследование были включены больные ХОБЛ ($n = 62$), рандомизированные в 2 равные группы: пациенты 1-й получали в течение 14 дней ИНД / ГЛИ 110 / 50 мг 1 раз в день ингаляционно, затем – плацебо в течение 14 дней; 2-й – в первые 14 дней плацебо, а в последующие 14 дней – ИНД / ГЛИ в той же дозе. На протяжении исследования антигипертензивная терапия оставалась без изменений, все препараты, используемые до этого для базисной терапии ХОБЛ (кроме иГКС, если доза оставалась стабильной в течение по меньшей мере 30 дней), были исключены.

В качестве первичной конечной точки исследования был выбран КДО ЛЖ. Также оценивались КДО правого желудочка (ПЖ), конечный систолический объем ПЖ и ЛЖ, ФВ и ударный объем ПЖ и ЛЖ, толщина стенок и размер камер сердца, частота сердечных сокращений, величина артериального давления, параметры бодиплетизмографии.

После 14 дней терапии ИНД / ГЛИ уровень КДО ЛЖ, соотношенный с площадью поверхности тела, увеличился примерно на 10 % – с 55,46 мл / м² ($\pm 15,89$) исходно до 61,76 мл / м² (95%-ный ДИ – 57,68–65,84), что существенно отличалось от группы плацебо (изменение от 56,42 мл / м² ($\pm 13,54$) до 56,53 мл / м² (95%-ный ДИ – 52,43–60,62) через 14 дней; $p < 0,0001$) (рис. 1). Увеличение КДО ЛЖ на фоне терапии ИНД / ГЛИ сопровождалось также значимым увеличением сердечного индекса по сравнению с плацебо (с $2,32 \pm 0,58$ до $2,59$ л / мин на 1 м² (95%-ный ДИ – 2,43–2,75); $p = 0,0034$).

Статистически значимая положительная динамика на фоне терапии ИНД / ГЛИ была получена и для таких параметров, как КДО ПЖ, ударный объем ПЖ и ЛЖ.

На фоне лечения ИНД / ГЛИ значимо (на 750 мл) уменьшились ООЛ – с $4,39 \pm 0,98$ до $3,64$ л (95%-ный ДИ – 3,38–3,90; $p < 0,0001$) (рис. 2), функциональная остаточная емкость – с $5,39 \pm 1,16$ до $4,76$ л (95%-ный ДИ – 4,47–5,05; $p < 0,0001$), увеличился ОФВ₁ – с $1,37 \pm 0,47$ до $1,81$ л (95%-ный ДИ – 1,68–1,94), ФЖЕЛ – с $3,30 \pm 0,87$ до $3,99$ л (95%-ный ДИ – 3,76–4,22).

По данным корреляционного анализа показана значимая обратная взаимосвязь между гиперинфляцией легких, определяемой величиной ООЛ и динамикой КДО ЛЖ ($r = -0,34$; $p = 0,01$) и ПЖ ($r = -0,38$; $p = 0,01$).

В рамках исследования CLAIM получено и клинически значимое улучшение симптомов ХОБЛ по сравнению с плацебо: уменьшение баллов по САТ на 3,6 (95%-ный ДИ – от $-5,1$ до $-2,2$; $p < 0,0001$) и увеличение баллов по TDI на 3,7 (95%-ный ДИ – 2,5–4,8; $p < 0,0001$).

Следует подчеркнуть, что на фоне терапии ИНД / ГЛИ показатели частоты сердечных сокращений, артериального давления, а также частота аритмий, концентрация N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT proBNP) не отличались от плацебо [29].

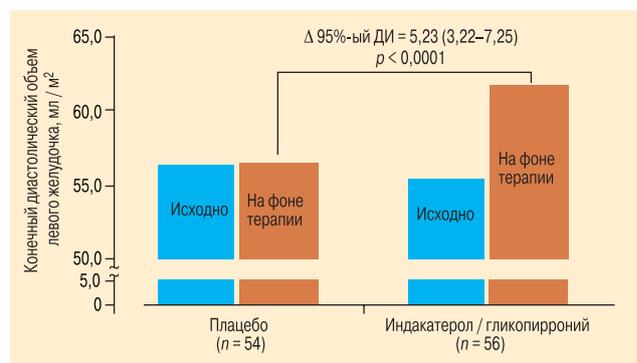


Рис. 1. Влияние комбинации индакатерол / гликопирроний на конечный диастолический объем левого желудочка [29]

Figure 1. An impact of indacaterol/glycopyrronium fixed combination on the left ventricular end diastolic volume [29]

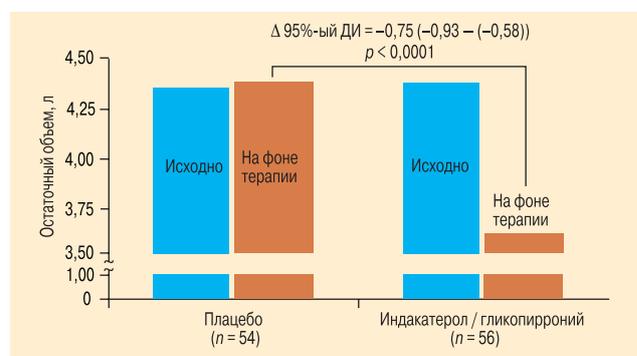


Рис. 2. Влияние комбинации индакатерол / гликопирроний на параметры легочной гиперинфляции [29]

Figure 2. An impact of indacaterol/glycopyrronium fixed combination on lung hyperinflation [29]

CLAIM – первое исследование, в котором оценивалось влияние терапии ДДБА / ДДАХП на сердечные параметры, включая КДО ЛЖ в качестве первичной конечной точки. Увеличение КДО ЛЖ, отражающее увеличение преднагрузки, ведет к увеличению ФВ. Увеличение преднагрузки основано, вероятно, на нескольких механизмах: механическое уменьшение легочных объемов и внутригрудного давления, а также вазодилатация за счет уменьшения гипоксической вазоконстрикции сосудов легких. Отличительной особенностью исследования CLAIM также был отбор пациентов с ХОБЛ и гиперинфляцией, среди которых продемонстрировано более выраженное уменьшение гиперинфляции легких при использовании ИНД / ГЛИ.

Уменьшение гиперинфляции легких и увеличение КДО ЛЖ на фоне использования двойной бронходилатации у больных ХОБЛ имеет важное практическое значение. Существенное уменьшение гиперинфляции легких под воздействием ДДБА / ДДАХП свидетельствует о том, что данное патофизиологическое нарушение может быть, по крайней мере, частично обратимым и его следует рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени.

Безусловно, в дальнейшем потребуются более масштабное исследование, охватывающее более гетерогенную группу больных, в т. ч. с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Однако уже сейчас следует признать, что результаты исследования CLAIM дают предпосылки для расширения показаний к использованию ИНД / ГЛИ у больных ХОБЛ.

Вызывают также интерес и данные метаанализа, согласно которым терапия ИНД / ГЛИ оказывала значимое ($p < 0,05$) по сравнению с монокомпонентами протективное действие в отношении серьезных сердечно-сосудистых событий (ОШ – 0,39; 95%-ный ДИ – 0,08–1,86) [19].

В объединенном анализе данных безопасности терапии ИНД / ГЛИ в течение 6 мес., основанных на исследованиях SHINE, ILLUMINATE, ENLIGHTEN и ARISE ($n = 3\ 153$), показано, что частота развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий у пациентов с ХОБЛ, получавших ИНД / ГЛИ, была сходной с таковой у получавших терапию тиаотропием (1,8 и 1,7 % соответственно) и ниже, чем в случае приема плацебо (2,6 %) [30, 31].

По результатам анализа 14 клинических исследований ($n = 11\ 404$) J.A. Wedzicha et al. [32] установлено, что частота сердечно-сосудистых событий и мерцательной аритмии на фоне терапии ИНД / ГЛИ не отличается от плацебо (ОШ – 0,60; 95%-ный ДИ – 0,29–1,24; ОШ – 1,03; 95%-ный ДИ – 0,49–2,18 соответственно).

Влияние терапии комбинацией индакатерол / гликопирроний на частоту обострений

Обострения ХОБЛ оказывают существенное влияние на течение заболевания и его прогноз, существенно снижая качество жизни пациентов и уве-

личивая смертность. Воздействие различных видов терапии на частоту обострений ХОБЛ требует отдельного рассмотрения не только в связи с высокой значимостью данного показателя, но и вследствие наличия когорты больных с высокой частотой обострений, не зависящей от степени тяжести ХОБЛ, т. е. параметров функции легких, и клинических проявлений болезни [33].

По результатам недавно проведенных исследований подтверждена высокая эффективность комбинации ИНД / ГЛИ для уменьшения риска обострений ХОБЛ.

В двойном слепом рандомизированном исследовании LANTERN в течение 26 нед. проводилось сравнение терапии ИНД / ГЛИ и салметеролом / флутиказоном по влиянию на число обострений у больных ХОБЛ ($n = 774$) с низким риском обострений. По сравнению с терапией салметеролом / флутиказоном на фоне приема ИНД / ГЛИ отмечено достоверное уменьшение числа среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31 % (ОШ – 0,69; 95%-ный ДИ – 0,48–1,0; $p = 0,048$) [21]. При этом число нежелательных явлений было существенно ниже в группе ИНД / ГЛИ, особенно различалась частота развития внебольничных пневмоний (0,8 % в группе ИНД / ГЛИ vs 2,7 % в группе сравнения).

В исследовании FLAME ($n = 3\ 062$) сравнивалось влияние на частоту обострений ХОБЛ комбинации ИНД / ГЛИ и салметерола / флутиказона у больных ХОБЛ с выраженной одышкой (≥ 2 баллов по шкале mMRC) и анамнезом обострений в течение последнего года. При этом продемонстрировано более значимое снижение числа обострений среди больных, получавших ИНД / ГЛИ: различие по числу всех обострений составило 11 % ($p = 0,003$) (рис. 3), а по числу среднетяжелых и тяжелых обострений – 17 % ($p < 0,001$). В случае приема ИНД / ГЛИ время до первого обострения ХОБЛ достоверно ($p < 0,001$) увеличивалось на 16 %, а до первого тяжелого обострения – на 19 % ($p = 0,047$). Важно подчеркнуть, что в отличие от салметерола / флутиказона, эффективность ИНД / ГЛИ не зависела от уровня эозинофилии периферической крови [32, 33].

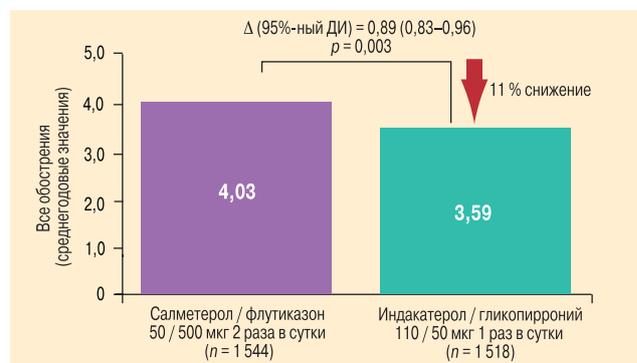


Рис. 3. Сравнение комбинации индакатерол / гликопирроний с комбинацией салметерол / флутиказон по снижению среднегодового уровня всех обострений хронической обструктивной болезни легких (легких, средней тяжести и тяжелых) [11]

Figure 3. A comparison of annual rate of total (mild, moderate and severe) COPD exacerbations using indacaterol/glycopyrronium vs salmeterol/fluticasone [11]

В исследовании *A.R.Anzueto et al.* [34] сравнивалось влияние ИНД / ГЛИ и тиотропия, а также салметерола / флутиказона на риск клинически значимого ухудшения ХОБЛ (падение ОФВ₁ на > 100 мл, или ухудшение качества жизни по SGRQ на ≥ 4 балла, или обострение заболевания средней степени тяжести / тяжелое) в течение 26 нед. наблюдения. При приеме ИНД / ГЛИ существенно уменьшался риск возникновения ухудшения ХОБЛ по сравнению как с тиотропием (ОР – 0,72; 95%-ный ДИ – 0,61–0,86; $p = 0,0003$), так и с терапией салметеролом / флутиказоном (ОР – 0,67; 95%-ный ДИ – 0,61– 0,88; $p < 0,0001$).

Согласно полученным результатам подтверждено, что использование комбинации ДДБА / ДДАХП, в частности ИНД / ГЛИ у больных ХОБЛ с высоким риском обострений, предпочтительнее, чем использование монокомпонентов и иГКС / ДДБА.

Точный механизм влияния ДДБА / ДДАХП на частоту обострений до конца не изучен, однако предполагается, что в основе лежит уменьшение гиперинфляции легких, улучшение вентиляции легких и мукоцилиарного клиренса, уменьшение продукции слизи и тяжести симптомов и их вариабельности, а также потенциальный противовоспалительный эффект (в т. ч. за счет уменьшения высвобождения ацетилхолина эпителиальными клетками) [35].

Влияние комбинации индакатерол / гликопирроний на ремоделирование дыхательных путей

Персистирующее воспаление дыхательных путей ведет к повреждению структуры стенок дыхательных путей, их ремоделированию, обнаруживаемому с ранних стадий БА и ХОБЛ. На падение ОФВ₁ в большей степени оказывает влияние фиброз малых дыхательных путей при ХОБЛ, чем эмфизема [36].

Наиболее известным профиброгенным медиатором является трансформирующий фактор роста-β (*Transforming growth factor TGF-β*) [37]. Однако недавно получены доказательства потенциальной роли ацетилхолина как паракринного / аутокринного медиатора, регулирующего развитие фиброза дыхательных путей [38]. Показано, что ацетилхолин может вырабатываться клетками респираторного эпителия и воспалительными клетками и стимулировать пролиферацию легочных фибробластов, продукцию ими коллагена, TGF-β, а также экспрессию α-актина гладких мышц [39, 40]. Эти данные указывают на новый аспект в патогенезе ХОБЛ, который следует учитывать при выборе терапевтической тактики.

В исследовании *Y.Namba et al.* на фибробластах, полученных из легочной ткани больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, изучалось влияние ИНД / ГЛИ на сокращение коллагенового геля, отражающего продукцию α-актина гладких мышц активированными миофибробластами [41]. В рамках данной работы показано, что ИНД / ГЛИ уменьшает индуцированное ацетилхолином и TGF-β₁ сокращение коллагенового геля и экспрессию α-актина гладких мышц фибробластами легочной ткани. Стоит отметить, что культура фибробластов, полученная от пациентов с ХОБЛ, по сравнению с культурой клеток группы контроля характеризовались большей чувствительностью к воздействию ацетилхолина и TGF-β₁ [41]. Полученные данные созвучны с результатами другого исследования, согласно которым, уровень экспрессии мускариновых рецепторов на фибробластах у больных ХОБЛ выше, чем у здоровых лиц [42].

Синергичное действие ИНД / ГЛИ в отношении ремоделирования дыхательных путей обусловлено, с одной стороны, прямой блокадой ГЛИ связывания

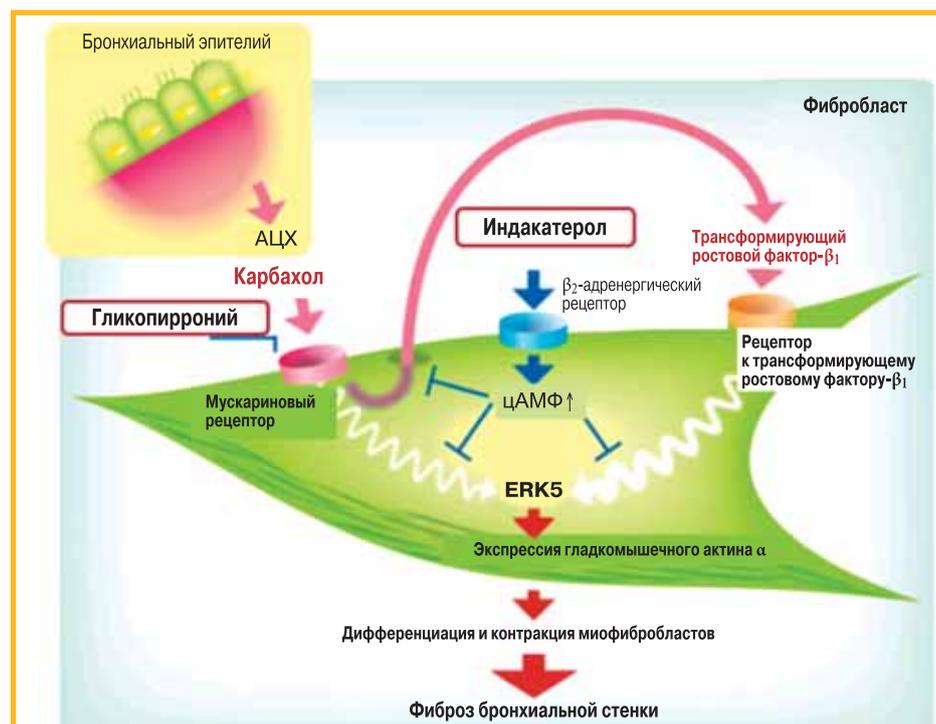


Рис. 4. Влияние комбинации индакатерол / гликопирроний на фиброз дыхательных путей [41]
Figure 4. An impact of indacaterol/glycopyrronium fixed combination on the airway fibrosis [41]

ацетилхолина с мускариновым рецептором, а с другой — нарушением ИНД сигнальных путей как от мускариновых рецепторов, так и от TGF- β_1 , активирующих ERK5 (*extracellular signal-regulated kinase-5* — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами 5) (рис. 4). Полученные данные открывают новые перспективы в лечении ХОБЛ и позволяют рассматривать комбинацию ИНД / ГЛИ в качестве средства, предотвращающего развитие фиброза дыхательных путей на ранней стадии ХОБЛ.

Заключение

Современные требования к терапии ХОБЛ достаточно высоки: должны быть обеспечены круглосуточный контроль над симптомами заболевания, уменьшение частоты обострений, замедление прогрессирования заболевания, отсутствие негативного влияния на сопутствующие заболевания и минимальное число побочных эффектов. Существенным преимуществом при выборе препарата для лечения ХОБЛ является также возможность его использования однократно в течение суток в сочетании с быстрым началом действия, что способствует повышению приверженности терапии.

Расширение спектра фармакологических средств для лечения ХОБЛ предоставляет возможность индивидуального подбора терапии для каждого конкретного больного с учетом клинической симптоматики, респираторной патофизиологии, частоты и тяжести обострений ХОБЛ, сопутствующих заболеваний, а также предпочтений пациента по выбору средства доставки и доступности препаратов.

На сегодняшний день для препарата ИНД / ГЛИ (Ультибро® Бризхалер®) накоплена весомая доказательная база, подтверждающая его эффективность в улучшении функциональных параметров, симптомов болезни, качества жизни пациентов, снижении частоты обострений ХОБЛ и потребности в препаратах неотложной помощи. При этом результаты новых исследований свидетельствуют о том, что раннее назначение комбинации ИНД / ГЛИ вместо монотерапии ДДБА, ДДАХП или комбинации иГКС / ДДБА имеет ряд преимуществ у многих пациентов с ХОБЛ, в частности у больных с выраженной гиперинфляцией легких и ассоциированными с ней изменениями внутрисердечной гемодинамики, а также у лиц с частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Roche N. Stable COPD treatment: where are we? *COPD*. 2018, Apr. 2: 1–7. DOI: 10.1080/15412555.2018.1445214 [Epub ahead of print].
2. GOLD 2018. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated 2018. Available at: <http://www.goldcopd.org/> [Accessed 16 May, 2018].
3. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 785–802. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.03.010.
4. Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2006; (5): 82–96.
5. Donohue J.F., Jones P.W., Bartels C. et al. Correlations between FEV₁ and patient-reported outcomes: A pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 49: 11–19. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.12.005.
6. Cazzola M., Calzetta L., Page C.P. et al. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. *COPD*. 2014; 12 (2): 175–181. DOI: 10.3109/15412555.2014.922172.
7. Ficker J.H., Rabe K.F., Welte T. Role of dual bronchodilators in COPD: a review of the current evidence for indacaterol/glycopyrronium. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 19–33. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.04.002.
8. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care. Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
9. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
10. Deas S.D., Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (2): 130–137. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000450.
11. 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.
12. 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.
13. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
14. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Двойная бронходилатация новая парадигма длительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2015; (3): 24–32.
15. Авдеев С.Н. Значение фиксированных комбинаций длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих β_2 -агонистов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 93–100. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-93-100.
16. Cazzola M., Rogliani P. Comparative effectiveness of indacaterol/glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Comp. Eff. Res.* 2017; 6 (7): 627–636. DOI: 10.2217/cer-2017-0037.
17. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy

- py: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
18. Mahler D.A., Kerwin E., Ayers T. et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: efficacy and safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrronate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1068–1079. DOI: 10.1164/rccm.201505-1048OC.
 19. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment stable COPD. *Chest.* 2016; 149 (5): 1181–1196. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
 20. Vogelmeier C.F., Gaga M., Aalamian-Mattheis M. et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 140. DOI: 10.1186/s12931-017-0622-x.
 21. Zhong N., Wang C., Zhou N. et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 5 (10): 1015–1026. DOI: 10.2147/COPD.S84436.
 22. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
 23. Beeh K.M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
 24. 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.
 25. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S. et al. Percent emphysema, airflow obstruction and impaired left ventricular filling. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (3): 217–227. DOI: 10.1056/NEJMoa0808836.
 26. Kawut S.M., Poor H.D., Parikh M.A. et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (19): 2000–2009. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.991.
 27. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest.* 2010; 138 (1): 32–38. DOI: 10.1378/chest.09-2810.
 28. Smith B.M., Prince M.R., Hoffman E.A. et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest.* 2013; 144 (4): 1143–1151. DOI: 10.1378/chest.13-0183.
 29. Hohfeld J.M., Vogel-Claussen J., Biller H. et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 368–378. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7.
 30. Ferguson G., Barnes N., Mehta R. et al. Cardio- and cerebro-vascular safety profile of QVA149 in patients with COPD: a pooled analysis. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): P4139.
 31. Авдеев С.Н. Новая фиксированная комбинация длительнодействующих антихолинергика гликопиррония бромид и β_2 -агониста индакатерола: перспективы терапии ХОБЛ. *Медицинский совет.* 2016; (15): 11–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-11-16.
 32. Wedzicha J.A., Dahl R., Buhl R. et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir. Med.* 2014; 108 (10): 1498–1507. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.011.
 33. Авдеев С.Н. Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких. *Доктор.ру.* 2017; 10 (139): 40–48.
 34. Anzueto A.R., Vogelmeier C.F., Kostikas K. et al. The effect of indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or salmeterol/fluticasone on the prevention of clinically important deterioration in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 1325–1337. DOI: 10.2147/COPD.S133307.
 35. Beeh K.M., Burgel P.R., Franssen F.M.E. et al. How do dual long-acting bronchodilators prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (2): 139–149. DOI: 10.1164/rccm.201609-1794CI.
 36. Bhatt S.P., Soler X., Wang X. et al. Association between functional small airway disease and FEV₁ decline in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (2): 178–84. DOI: 10.1164/rccm.201511-2219OC.
 37. Gohy S.T., Detry B.R., Lecocq M. et al. Polymeric immunoglobulin receptor down-regulation in chronic obstructive pulmonary disease. Persistence in the cultured epithelium and role of transforming growth factor- β . *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (5): 509–521. DOI: 10.1164/rccm.201311-1971OC.
 38. Kistemaker L.E., Oenema T.A., Meurs H., Gosens R. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci.* 2012; 91 (21-22): 1126–1133. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.02.021.
 39. Haag S., Matthiesen S., Juergens U.R., Racke K. Muscarinic receptors mediate stimulation of collagen synthesis in human lung fibroblasts. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (3): 555–562. DOI: 10.1183/09031936.00129307.
 40. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154 (8): 1558–1571. DOI: 10.1038/bjp.2008.185.
 41. Namba Y., Togo S., Tulafu M. et al. Combination of glycopyrronium and indacaterol inhibits carbachol-induced ERK5 signal in fibrotic processes. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 46. DOI: 10.1186/s12931-017-0529-6.
 42. Profita M., Bonanno A., Siena L. et al. Smoke, choline acetyltransferase, muscarinic receptors and fibroblast proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329 (2): 753–63. DOI: 10.1124/jpet.108.145888.

Поступила 16.05.18

References

1. Roche N. Stable COPD treatment: where are we? *COPD.* 2018, Apr. 2: 1–7. DOI: 10.1080/15412555.2018.1445214 [Epub ahead of print].
2. GOLD 2018. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated 2018. Available at: <http://www.goldcopd.org/> [Accessed 16 May, 2018].
3. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in

- COPD. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 785–802. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.03.010.
4. Avdeev S.N. Lung hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2006; (5): 82–96 (in Russian).
 5. Donohue J.F., Jones P.W., Bartels C. et al. Correlations between FEV₁ and patient-reported outcomes: A pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 49: 11–19. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.12.005.
 6. Cazzola M., Calzetta L., Page C.P. et al. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. *COPD.* 2014; 12 (2): 175–181. DOI: 10.3109/15412555.2014.922172.
 7. Ficker J.H., Rabe K.F., Welte T. Role of dual bronchodilators in COPD: a review of the current evidence for indacaterol/glycopyrronium. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 19–33. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.04.002.
 8. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care. Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
 9. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
 10. Deas S.D., Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (2): 130–137. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000450.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
 14. Avdeev S.N., Trushenko N.V. Dual bronchodilation: a novel paradigm of continued therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2015; (3): 24–32 (in Russian).
 15. Avdeev S.N. A role of fixed combinations of long-acting anticholinergics and long-acting β_2 -agonists in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (1): 93–100. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-93-100 (in Russian).
 16. Cazzola M., Rogliani P. Comparative effectiveness of indacaterol/glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Comp. Eff. Res.* 2017; 6 (7): 627–636. DOI: 10.2217/cer-2017-0037.
 17. 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.
 18. Mahler D.A., Kerwin E., Ayers T. et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: efficacy and safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1068–1079. DOI: 10.1164/rccm.201505-1048OC.
 19. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment stable COPD. *Chest.* 2016; 149 (5): 1181–1196. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
 20. Vogelmeier C.F., Gaga M., Aalamian-Mattheis M. et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 140. DOI: 10.1186/s12931-017-0622-x.
 21. Zhong N., Wang C., Zhou N. et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 5 (10): 1015–1026. DOI: 10.2147/COPD.S84436.
 22. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
 23. Beeh K.M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
 24. 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.
 25. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S. et al. Percent emphysema, airflow obstruction and impaired left ventricular filling. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (3): 217–227. DOI: 10.1056/NEJMoa0808836.
 26. Kawut S.M., Poor H.D., Parikh M.A. et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (19): 2000–2009. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.991.
 27. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest.* 2010; 138 (1): 32–38. DOI: 10.1378/chest.09-2810.
 28. Smith B.M., Prince M.R., Hoffman E.A. et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest.* 2013; 144 (4): 1143–1151. DOI: 10.1378/chest.13-0183.
 29. Hohfeld J.M., Vogel-Claussen J., Biller H. et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 368–378. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7.
 30. Ferguson G., Barnes N., Mehta R. et al. Cardio- and cerebro-vascular safety profile of QVA149 in patients with COPD: a pooled analysis. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): P4139.
 31. Avdeev S.N. A novel fixed combination of long-acting anticholinergic glycopyrronium bromide and long-acting β_2 -agonist indacaterol: perspectives of therapy for COPD. *Meditsinskiy sovet.* 2016; (15): 11–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-11-16 (in Russian).
 32. Wedzicha J.A., Dahl R., Buhl R. et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glyco-

- pyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir. Med.* 2014; 108 (10): 1498–1507. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.011.
33. Avdeev S.N. Preventive strategies for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Doktor.ru* 2017; 10 (139): 40–48 (in Russian).
34. Anzueto A.R., Vogelmeier C.F., Kostikas K. et al. The effect of indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or salmeterol/fluticasone on the prevention of clinically important deterioration in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 1325–1337. DOI: 10.2147/COPD.S133307.
35. Beeh K.M., Burgel P.R., Franssen F.M.E. et al. How do dual long-acting bronchodilators prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (2): 139–149. DOI: 10.1164/rccm.201609-1794CI.
36. Bhatt S.P., Soler X., Wang X. et al. Association between functional small airway disease and FEV₁ decline in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (2): 178–84. DOI: 10.1164/rccm.201511-2219OC.
37. Gohy S.T., Detry B.R., Lecocq M. et al. Polymeric immunoglobulin receptor down-regulation in chronic obstructive pulmonary disease. Persistence in the cultured epithelium and role of transforming growth factor- β . *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (5): 509–521. DOI: 10.1164/rccm.201311-1971OC.
38. Kistemaker L.E., Oenema T.A., Meurs H., Gosens R. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci.* 2012; 91 (21–22): 1126–1133. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.02.021.
39. Haag S., Matthiesen S., Juergens U.R., Racke K. Muscarinic receptors mediate stimulation of collagen synthesis in human lung fibroblasts. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (3): 555–562. DOI: 10.1183/09031936.00129307.
40. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154 (8): 1558–1571. DOI: 10.1038/bjp.2008.185.
41. Namba Y., Togo S., Tulafu M. et al. Combination of glycopyrronium and indacaterol inhibits carbachol-induced ERK5 signal in fibrotic processes. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 46. DOI: 10.1186/s12931-017-0529-6.
42. Profita M., Bonanno A., Siena L. et al. Smoke, choline acetyltransferase, muscarinic receptors and fibroblast proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329 (2): 753–63. DOI: 10.1124/jpet.108.145888.

Received May 16, 2018

Хроническая обструктивная болезнь легких: моно-, двойная, тройная терапия...

К.А.Зыков^{1,2}, А.В.Рвачева², В.И.Кобылянский¹, Г.Л.Осипова¹, А.Р.Татарский¹, Е.И.Соколов²

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Дегагатакая, 20, стр. 1

Информация об авторах

Зыков Кирилл Алексеевич – д. м. н., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, заведующий лабораторией пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 413-61-50; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Рвачева Анна Валерьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 661-16-37; e-mail: arvacheva@mail.ru

Кобылянский Вячеслав Иванович – д. м. н., профессор образовательного центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: kobylyansky@mail.ru

Осипова Галина Леонидовна – д. м. н., профессор, заведующая отделом клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: osipovagl@mail.ru

Татарский Алексей Романович – д. м. н., профессор, руководитель образовательного центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 569-23-73; e-mail: aleksey.tatarsky@gmail.com

Соколов Евгений Иванович – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 303-93-07; e-mail: evgeniy.sokolov.1950@mail.ru

Резюме

В статье представлены основные параметры, определяющие выбор препаратов основных классов, которые используются для длительного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – ингаляционных β-агонистов, М-холинолитических препаратов, ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и теофиллинов. Охарактеризована роль иГКС в современных схемах ведения пациентов с ХОБЛ. Приводятся данные, свидетельствующие о возможности отмены гормональных препаратов у пациентов без повышения риска развития обострений; клинические показания для пересмотра терапии у пациентов с ХОБЛ, а также описание существующей на настоящий момент доказательной базы эффективности применения двойной бронходилатационной терапии как ключевого элемента современного лечебного подхода у большинства больных ХОБЛ. Рассмотрены параметры, определяющие выбор между моно- и двойной бронходилатационной терапией. Кратко обсуждаются отечественные и зарубежные клинические алгоритмы назначения лекарственной терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, алгоритм, ингаляционные глюкокортикостероиды, бронходилататоры.

Для цитирования: Зыков К.А., Рвачева А.В., Кобылянский В.И., Осипова Г.Л., Татарский А.Р., Соколов Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: моно-, двойная, тройная терапия... *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 234–242. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-234-242

Chronic obstructive pulmonary disease: mono-, double-, triple therapy...

Kirill A. Zikov^{1,2}, Anna V. Rvacheva², Vyacheslav I. Kobylyanskiy¹, Galina L. Osipova¹, Aleksey R. Tatarskiy¹, Evgeniy I. Sokolov²

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

2 – A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Moscow: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia

Author information

Kirill A. Zikov, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Academic Affairs and Innovation, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Laboratory of Pulmonology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 413-61-50; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Anna V. Rvacheva, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Pulmonology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 661-16-37; e-mail: arvacheva@mail.ru

Vyacheslav I. Kobylyanskiy, Doctor of Medicine, Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: kobylyansky@mail.ru

Galina L. Osipova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: osipovagl@mail.ru

Aleksey R. Tatarskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 569-23-73; e-mail: aleksey.tatarsky@gmail.com

Evgeniy I. Sokolov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Head of Department of General Internal Medicine and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 303-93-07; e-mail: evgeniy.sokolov.1950@mail.ru

Abstract

General criteria for choosing basic pharmacotherapy (inhaled β -agonists, M-cholinolytics, inhaled steroids (ICS), and theophylline) for long-term treatment of patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) are given in the article. The authors described a role of ICS in the current management of COPD patients. Possibility of ICS withdrawal in COPD patients without increase in the risk of exacerbations and a clinical approach to revision of the therapy were discussed. The authors analyzed currently available evidence of efficacy of dual bronchodilation as the key point of modern therapeutic strategy for COPD. A choice of single or dual bronchodilation should be guided by certain criteria. Russian and international clinical algorithms of pharmacotherapy for COPD were also reviewed.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, treatment, algorithm, inhaled steroids, bronchodilators.

For citation: Zikov K.A., Rvacheva A.V., Kobylanskiy V.I., Osipova G.L., Tatarskiy A.R., Sokolov E.I. Chronic obstructive pulmonary disease: mono-, double-, triple therapy... *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 234–242 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-234–242

Достаточно сложно подсчитать, какое количество статей публикуется по проблеме хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в журналах различного уровня. За последние 20 лет только в изданиях, цитируемых системой *MedLine*, ежегодное число работ, посвященных данной проблеме, увеличилось в > 5 раз – до почти 5 тыс. статей¹. При этом количество публикаций, в которых в качестве ключевых слов включены термины «ХОБЛ» и «рекомендации», возросло 10-кратно! Это свидетельствует не только об актуальности проблемы ХОБЛ, но и о наличии огромного интереса и востребованности практических рекомендаций по диагностике и лечению этой патологии в условиях реальной клинической практики.

Распространенность ХОБЛ в различных регионах Европы оценивается от 4 до 10 %, при этом отмечается, что реальные цифры могут быть значительно выше². Согласно опубликованным данным, в России распространенность ХОБЛ составляет 9 %³ [1], при этом по результатам исследования *Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases* (GARD, 2014) продемонстрировано, что распространенность ХОБЛ, подтвержденная у пациентов с респираторными симптомами при помощи спирометрии, составила 21,8 %. Еще одним важным результатом данного исследования явилось подтверждение того, что > 90 % пациентов с диагностированной ХОБЛ не получают лечения, предусмотренного современными рекомендациями [2]. Учитывая эти данные, важным является не только создание методических документов, но и активная работа по их внедрению в реальную практику. При этом становится ясным, что рекомендации должны быть четкими, понятными и легко применимыми в клинической практике не только узкими специалистами-пульмонологами, но и врачами всех специальностей, включая врачей общей практики и терапевтов.

Во многих странах существуют локальные рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ. Следует отметить, что несмотря на ряд различий, цели лече-

ния, критерии диагностики, необходимость учета коморбидных состояний при выборе терапии в значительной степени совпадают. Важным объединяющим фактором является констатация того, что ключевым элементом современного лечения ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры [3]. В последней версии Международной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2017*) также однозначно поддержана эта точка зрения [4], которая базируется на убедительной доказательной основе хорошо организованных клинических исследований. При этом в течение многих лет основные классы препаратов, которые используются для базисного лечения пациентов с ХОБЛ, остаются неизменными – ингаляционные β -агонисты, М-холинолитические препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

Теофиллин

Еще недавно важную роль в лечении ХОБЛ занимали метилксантины (теофиллин и эуфиллин), которые применялись и как средство купирования приступов, и для базисной терапии. Однако в настоящее время с появлением высокоэффективных длительно действующих бронхолитических препаратов применение метилксантинов в индустриально развитых странах резко сократилось по причине их меньшей эффективности и большого количества нежелательных эффектов, связанных с очень узким терапевтическим окном и значительным количеством факторов, влияющих на концентрацию теофиллина в крови. Теофиллин является неселективным ингибитором фосфодиэстераз, поэтому он рассматривается не только как бронхолитический, но и как противовоспалительный препарат, который с этой целью можно применять в низких дозировках. Продемонстрировано, что при его применении в таком режиме увеличивается гистондеацетилазная

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=copd>

² European COPD Coalition. Prevalence in EU. Available at: <https://www.copdcoalition.eu/about-copd/prevalence>

³ Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). 7th General Meeting, 9–10 July, 2012, Saint Petersburg, Russia. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: <http://www.who.int/gard/publications/GARDGMReportStPetersburg2012.pdf>

активность (HDAC), что приводит к усилению противовоспалительной активности ГКС и снижению экспрессии провоспалительных генов [5]. Однако следует отметить, что результаты клинических исследований по этому поводу весьма противоречивы. Так, у пациентов с ХОБЛ при показателе объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $< 50\%$ долж. и наличии как минимум 1 госпитализации за предшествующий год, которые получали лечение иГКС и длительно действующими β -агонистами (ДДБА) в комбинации с низкими дозами теофиллина (100 мг 2 раза в день), не отмечено различий по числу обострений по сравнению с больными, которые получали лечение только иГКС + ДДБА. Также в рамках указанного исследования при применении теофиллина не удалось продемонстрировать повышения HDAC в моноцитах крови и макрофагах мокроты и изменения концентрации интерлейкинов (IL)-1 β , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови и супернатанте мокроты [6].

Так какое же место отводится сейчас теофиллину в лечении ХОБЛ? Учитывая наличие ряда данных о повышении эффективности иГКС при совместном назначении с низкими дозами теофиллина, указывается на возможность его ингаляционного применения [7, 8]. Но до того момента, как противовоспалительные свойства препарата на фоне применения иГКС будут убедительно доказаны в ходе клинических исследований, теофиллин остается дополнительной опцией 3-й линии у тяжелых пациентов, которые не ответили в достаточной степени на адекватную максимальную терапию бронхолитическими препаратами и иГКС [9].

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Значение иГКС в лечении ХОБЛ в последнее время также значительно снизилось. Ключевые данные представлены по результатам 12-месячного двойного слепого исследования WISDOM, в которое были включены пациенты ($n = 2\ 485$) с ХОБЛ с обостре-

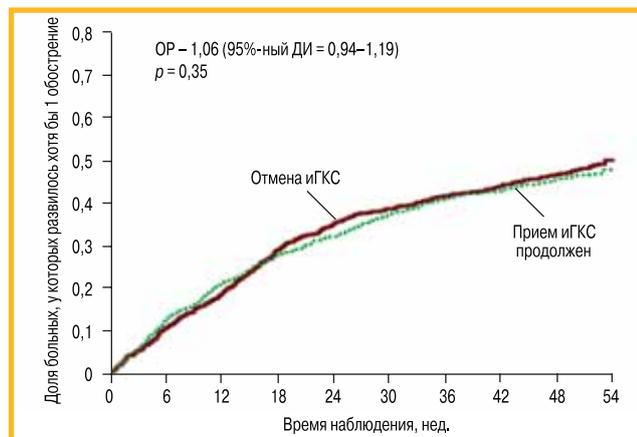


Рис. 1. Риск развития среднетяжелых и тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких при отмене ингаляционных глюкокортикостероидов в исследовании WISDOM [10]
Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 1. A risk of moderate to severe exacerbations of COPD following withdrawal of inhaled steroids in WISDOM trial [10]

ниями в анамнезе, получающие тройную терапию тиотропиумом, салметеролом и флутиказоном в течение 6 нед. Пациенты страдали ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени, а 69,9 % из них до включения в исследование постоянно получали иГКС. После рандомизации пациенты 1-й группы продолжили получать тройную терапию, у больных 2-й группы в течение 12 нед. доза иГКС снижалась вплоть до полной отмены. В итоге к 52-й неделе риск развития среднетяжелых и тяжелых обострений не различался между группами (рис. 1) [10]. Таким образом, в ходе этого исследования еще раз продемонстрировано, что роль иГКС в лечении ХОБЛ значительно более скромная, чем предполагалось ранее, и основное значение имеют бронходилататоры.

Полученные данные вызывают важный вопрос: у всех ли пациентов с ХОБЛ, которым назначены иГКС, они могут быть безопасно отменены? Ответ на этот вопрос дается по результатам субанализа, проведенного с использованием данных исследования WISDOM, в рамках которого оценивалось влияние уровня эозинофилов в крови в начале исследования на частоту обострений при отмене иГКС. Как выяснилось, уровень эозинофилов $> 4\%$, или 300 клеток в 1 мкл крови, может свидетельствовать об увеличении риска обострений при отмене иГКС [11]. Таким образом, можно сделать вывод о важности определения уровня эозинофилов для безопасной отмены иГКС. При этом с практической точки зрения оптимально оценивать абсолютный уровень эозинофилов в крови, и за пороговое значение, при котором нежелательно отменять иГКС, целесообразно принять значение именно 300 клеток в 1 мкл крови.

Долгое время считалось, что наиболее эффективным средством профилактики обострений у пациентов с ХОБЛ являются иГКС. В этой связи важным представляется 52-недельное исследование FLAME, в рамках которого сравнивалась эффективность 2 комбинаций — иГКС / ДДБА (флутиказон 500 мкг + салметерол 50 мкг 2 раза в день) и ДДБА / длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) (гликопирроний 50 мкг + индакатерол 110 мкг 1 раз в день) у пациентов ($n = 1\ 680$) с наличием как минимум 1 обострения за предыдущий год. Частота всех обострений ХОБЛ была на 11 % ниже в группе комбинированной бронхолитической терапии, чем при сочетании иГКС / ДДБА — 3,59 и 4,03 соответственно (относительный риск (ОР) — 0,89; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,83–0,96; $p = 0,003$). Частота среднетяжелых и тяжелых обострений была также ниже при применении ДДБА / ДДАХП — 0,98 и 1,19 соответственно (ОР — 0,83; 95%-ный ДИ — 0,75–0,91; $p < 0,001$). Интересно отметить, что при анализе количества эозинофилов в крови в начале исследования не показано влияния этого фактора на частоту обострений в группах [12]. Частота пневмоний была достоверно больше в группе иГКС / ДДБА, чем в группе гликопиррония / индакатерола (4,8 и 3,2 % соответственно; $p = 0,02$). Таким образом, продемонстрировано преимущество

двойной бронхолитической терапии по сравнению с комбинацией иГКС / ДДБА в предотвращении обострений ХОБЛ у пациентов с наличием обострений в предыдущий год [13].

Бронхолитические препараты

По данным крупных исследований доказано, что при постановке диагноза ХОБЛ практический врач должен в первую очередь назначить бронхолитические препараты. При этом необходимо определиться с выбором: назначить короткодействующие или пролонгированные препараты, а во 2-м случае – назначить монотерапию или комбинацию ДДБА / ДДАХП.

Какое же место занимают короткодействующие бронходилататоры в терапии ХОБЛ стабильного течения? Хотя во многих международных и национальных рекомендациях пациентам с невыраженными симптомами и редкими обострениями в качестве постоянной терапии рекомендовано использование короткодействующих β -агонистов, короткодействующих М-холинолитиков или их комбинации, у всех пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ в качестве базисной терапии более целесообразным является использование пролонгированных препаратов. Данное утверждение основано на доказанной более высокой эффективности пролонгированных препаратов по сравнению с короткодействующими [4]. Также важно подчеркнуть, что в целом в популяции пациентов с ХОБЛ ни один препарат не позволяет замедлить ежегодное падение ОФВ₁, однако при этом показано, что применение пролонгированного М-холинолитического препарата тиотропия позволяет добиться такого результата у больных ХОБЛ II стадии по классификации GOLD (2007) [14], что доказывает целесообразность начала терапии на ранних стадиях заболевания именно пролонгированными препаратами. Существует надежда, что при таком подходе может замедлиться прогрессирование заболевания, снизятся смертность и расходы здравоохранения на ведение пациентов с ХОБЛ.

Если врачом установлен диагноз ХОБЛ и принято решение о назначении пролонгированного бронхолитического препарата, то необходимо принять решение, рекомендовать ли монотерапию (ДДАХП или ДДБА) или сразу назначить их комбинацию?

Несомненно, применение комбинации ДДБА / ДДАХП дает больший выигрыш по спирометрическим показателям, снижению числа обострений и качеству жизни у большинства больных ХОБЛ, при этом важным вопросом является определение группы больных, у которых добавление второго бронхолитического препарата не приводит к значимому улучшению и является избыточным. В рамках анализа исследований ОТЕМТО сравнивались спирометрическая эффективность и качество жизни

пациентов с ХОБЛ, получающих монотерапию тиотропием или комбинацией тиотропий + олодатерол в течение 12 нед. Продемонстрировано, что при общей более высокой эффективности комбинированной терапии у всей когорты пациентов в целом у больных ХОБЛ группы А (редкие обострения, невыраженная симптоматика, ОФВ₁ > 50 %) по GOLD (2011), различия между тиотропием и комбинацией тиотропий + олодатерол не достигли статистической значимости по приросту минимального ОФВ₁, динамическому индексу одышки и оценке качества жизни [15]. Как известно, при оценке эффективности терапии крайне важно оценивать именно пациентоориентированные исходы, одним из которых и является оценка качества жизни. При проведении *post-hoc*-анализа этого исследования выявлено, что достоверное улучшение качества жизни (снижение показателя по шкале респираторного вопросника Клиники Святого Георгия для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire* – SGRQ)) при двойной бронхолитической терапии по сравнению с монотерапией ДДАХП отмечено у лиц с наличием одышки, оцененной с помощью модифицированной шкалы одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC \geq 2) (SGRQ –3,44 балла; $p < 0,001$). Достоверных различий в динамике SGRQ у больных с менее выраженной одышкой (mMRC < 2) и у пациентов, получавших только тиотропий или комбинацию тиотропий + олодатерол, не отмечено⁴.

Таким образом, при решении вопроса о стартовой терапии для пациента с впервые установленным диагнозом ХОБЛ врач может рассмотреть возможность монотерапии ДДАХП при редких обострениях, невыраженных симптомах (mMRC < 2 или CAT < 10) и сохранной функции легких в качестве дополнительного параметра (рис. 2).

Если пациентам группы А по классификации GOLD (2016) может быть назначена стартовая терапия одним пролонгированным бронхолитическим препаратом, то лицам, отнесенным к группам В, С и D, необходимо назначение двойной бронходилатационной терапии. Важная информация о принадлежности к группе А среди амбулаторных пациентов в странах центральной и восточной Европы представлена в исследовании *POPE-study*, в котором принимали участие также российские центры [18]. Установлено, что к группе А относятся только 8,5 % пациентов, таким образом, назначение двойной бронходилатационной терапии требуется подавляющему большинству (91,5 %) больных ХОБЛ. Ведущими международными специалистами по ХОБЛ сформулированы показания к пересмотру терапии ХОБЛ в сторону ее усиления (см. таблицу).

Какие преимущества дает применение комбинации ДДАХП и ДДБА у больных ХОБЛ? В исследовании TONADO [20], в которое суммарно включены пациенты ($n = 5\ 162$) со среднетяжелой – крайне

⁴ Martinez F., Abrahams R., Ferguson G. et al. Effects of symptom severity at baseline on lung-function and SGRQ responses in the OTEMTO® studies. Poster P17 presented at the. The ATS 2016 – American Thoracic Society International Conference was held in San Francisco, CA, United States on May 13–18, 2016.

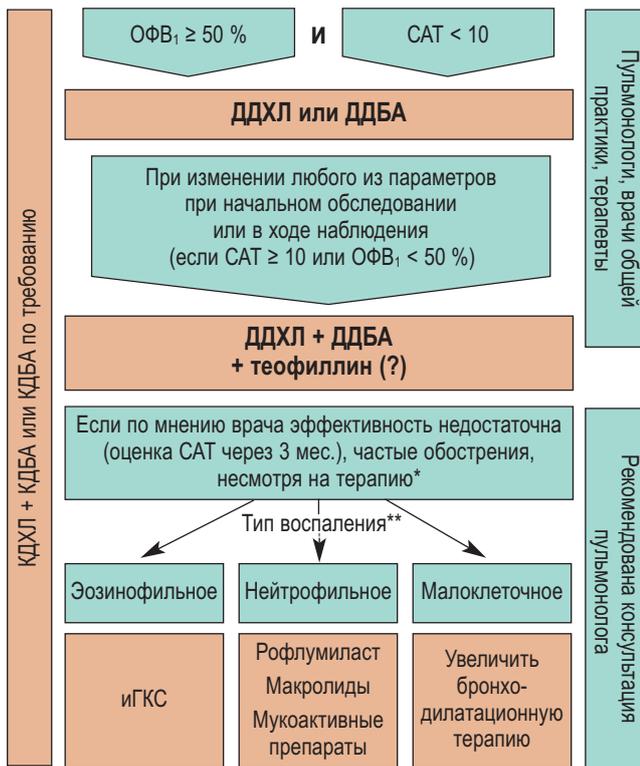


Рис. 2. Алгоритм назначения лекарственной терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения [16, 17] Примечание: * – оценка симптомов проводится при помощи опросника САТ, если число обострений, приведших к госпитализации в течение < 1 года последующего наблюдения, составило ≥ 1; ** – предпочтительным методом определения типа воспалительного процесса является исследование клеточного состава мокроты (эозинофильный – > 3 % эозинофилов от числа лейкоцитов; нейтрофильный – > 60 % нейтрофилов от числа лейкоцитов). Возможно определение эозинофильного типа по анализу крови (> 300 эозинофилов в 1 мкл). КДХЛ – короткодействующие М-холинолитические препараты; КДБА – короткодействующие β-агонисты; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ДДХЛ – длительно действующие М-холинолитические препараты; ДДБА – длительно действующие β-агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 2. An algorithm of pharmacological therapy in stable COPD [16, 17]

тяжелой ХОБЛ, доказано достоверное и клинически значимое увеличение спирометрических параметров на фоне применения комбинации тиотропий + оло-

датель по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов в отдельности. Превосходство комбинированной терапии над плацебо и терапией компонентами по влиянию на суточный профиль ОФВ₁ доказано в исследовании VIVACITO, по результатам которого показан прирост максимального ОФВ₁ в группе комбинации тиотропий + олодатель > 400 мл по сравнению с плацебо (рис. 3) [21]. У больных ХОБЛ с выраженными симптомами отмечалось достоверное улучшение качества жизни при применении комбинированной терапии по сравнению с лечением только ДДАХП⁴ [15].

Важным аспектом терапии является влияние препаратов на гиперинфляцию легких, которая определяет у многих пациентов выраженность одышки, особенно при физической нагрузке. При проведении бодиплетизмографии показано, что у больных стабильной ХОБЛ и ОФВ₁ < 80 %^{долж.} уменьшение остаточного объема легких (ООЛ) было достоверно более выраженным при терапии комбинацией тиотропий + олодатель по сравнению с тиотропием, и достигало 605 мл на пике действия препарата (рис. 4А). Примечательно, что на минимуме действия достоверное уменьшение ООЛ на фоне комбинированной терапии ДДАХП + ДДБА превышало 350 мл, в то время как при применении только тиотропия отличия показателей от исходных величин были недостоверными (рис. 4В) [21].

При сравнительной оценке эффективности того или иного метода лечения ХОБЛ (особенно в отношении прогрессирования заболевания) всегда возникает вопрос: каким образом это можно сделать комплексно, а не по отдельным параметрам? При этом представляют интерес данные по эффективности комбинированной терапии ДДАХП + ДДБА, основанные на оценке композитных конечных точек. По результатам оценки риска прогрессирования ХОБЛ (снижение минимального ОФВ₁ ≥ 100 мл, ухудшение качества жизни на ≥ 4 балла, тяжелое обострение, летальный исход) у пациентов группы В

Таблица
Клинические показания для пересмотра терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [19] (с изм.)

Table
Clinical criteria for treatment revision in patients with COPD [19] (modified)

Клинический параметр	Характеристика
Неадекватный ответ на начальную терапию или усиление симптомов	Улучшение по опроснику САТ < 2 балла на терапии Недостаточный ответ симптомов (одышки, переносимости физической нагрузки, качества сна) или значимости улучшений для пациента; усиление симптоматики
Увеличение использования препаратов для облегчения симптомов	Стойкое увеличение потребности в короткодействующих бронходилататорах
Субоптимальный контроль симптомов в течение дня	Ухудшение симптомов в ночное время, в ранние утренние часы или в течение дня
Субоптимальный контроль заболевания	Пациент не достигает индивидуальных целей терапии по: • выраженности одышки • использованию препаратов для облегчения симптомов • уровню физической активности • характеристикам мокроты (цвет) с течением времени
Обострения ХОБЛ	Развитие обострения (и / или госпитализация) на фоне проводимой терапии
Снижение легочной функции (в комбинации с другими признаками клинического ухудшения)	Снижение ОФВ ₁ , сопровождаемое увеличением тяжести течения ХОБЛ, симптоматики или частоты обострений, толерантности к физической нагрузке

Примечание: САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

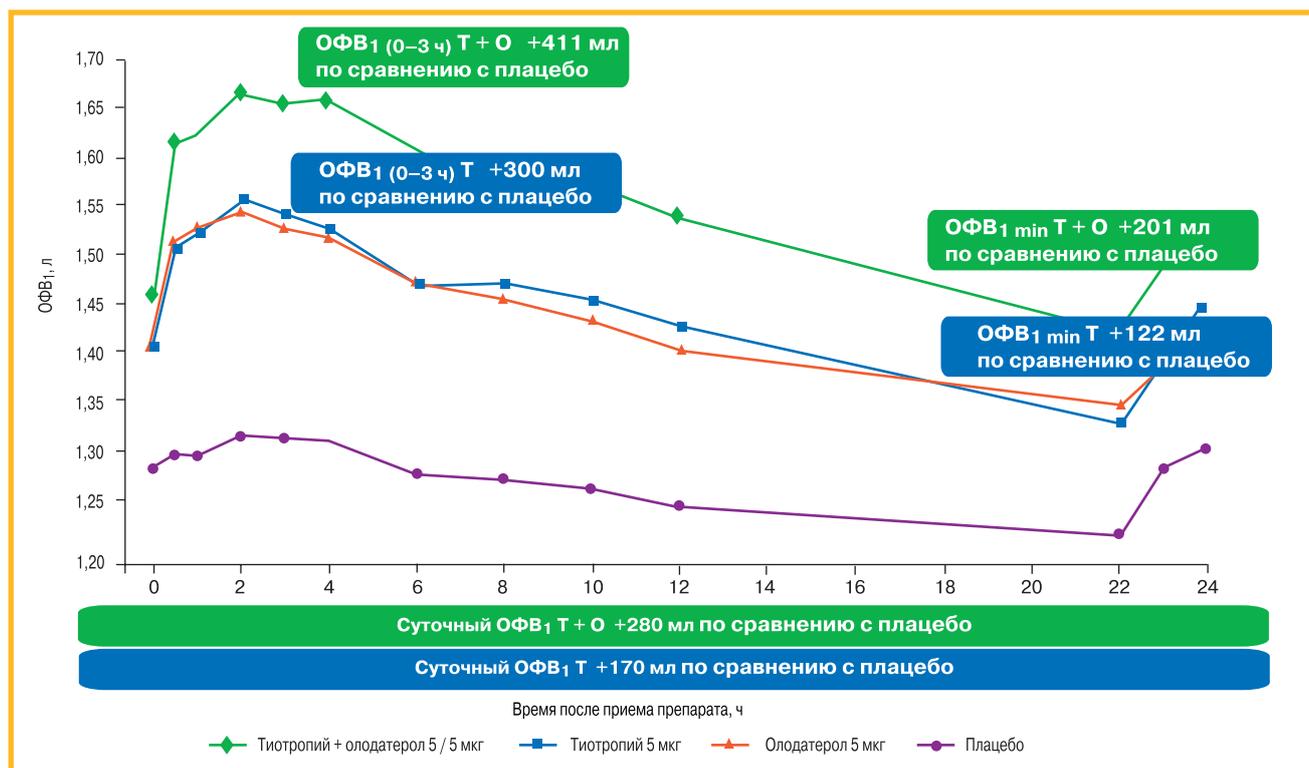


Рис. 3. Суточный профиль объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 6 нед. лечения тиотропием, олодатеролом и комбинацией тиотропий + олодатерол в исследовании VIVACITO [21]

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Т – тиотропий; О – олодатерол.

Figure 3. FEV₁ daily profile after 6-week treatment with tiotropium, olodaterol or combination of tiotropium/olodaterol in VIVACITO trial [21]

в исследовании TONADO показано, что при терапии комбинацией тиотропий + олодатерол риск наличия одного из этих событий был на 35 % меньше ($p < 0,0001$), чем в случае монотерапии тиотропием (рис. 5) [22].

Крайне важно отметить, что во всех указанных исследованиях нежелательные эффекты двойных фиксированных комбинаций бронхолитических препаратов были на уровне терапии монопрепаратами и плацебо, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности этих препаратов.

Таким образом, двойная бронходилатационная терапия в настоящее время стала ключевым элементом терапии ХОБЛ, что отражено в ведущем документе, посвященном данной проблеме – стратегии GOLD (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and*

Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease, 2017) [4].

В последней своей версии этот документ стал более дружелюбным по отношению к практическим врачам, представив определенные схемы принятия решений о стартовой терапии и ее коррекции в различных группах. Тем не менее у клинициста сохраняется множественность выбора (например, в группе D, к которой относятся большинство пациентов), что определяет значительные трудности в выборе терапии для врачей, не являющихся специалистами в области респираторной медицины.

В настоящее время представлено немало число работ, посвященных формированию клинических алгоритмов принятия практических решений. В одном из последних вариантов, разработанных специалистами международного фонда ХОБЛ, предложено

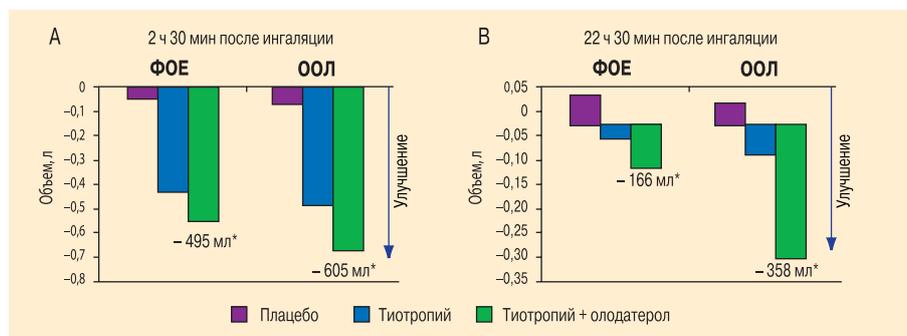


Figure 4. Change in lung hyperinflation (functional residual capacity and residual volume) after 6-week treatment with tiotropium, olodaterol or combination of tiotropium/olodaterol in VIVACITO trial [21]. The parameters were measured at peak activity of the drugs: A, 2 h 30 min after the inhalation; B, at minimum activity (22 h 30 min after the inhalation)

Рис. 4. Динамика показателей гиперинфляции (функциональной остаточной емкости и остаточного объема) легких через 6 нед. лечения тиотропием, олодатеролом и комбинацией тиотропий + олодатерол в исследовании VIVACITO [21]. Показатели измерялись: А – на пике действия препаратов через 2 ч 30 мин после ингаляции; В – на минимуме действия (через 22 ч 30 мин после ингаляции)

Примечание: Т – тиотропий; О – олодатерол; ФОЕ – функциональная остаточная емкость, ООЛ – остаточный объем легких.

ния стратегии GOLD адаптированы в единую схему, доминирующим элементом терапии которой также являются длительно действующие бронхолитические препараты (ДДАХП и ДДБА) с добавлением

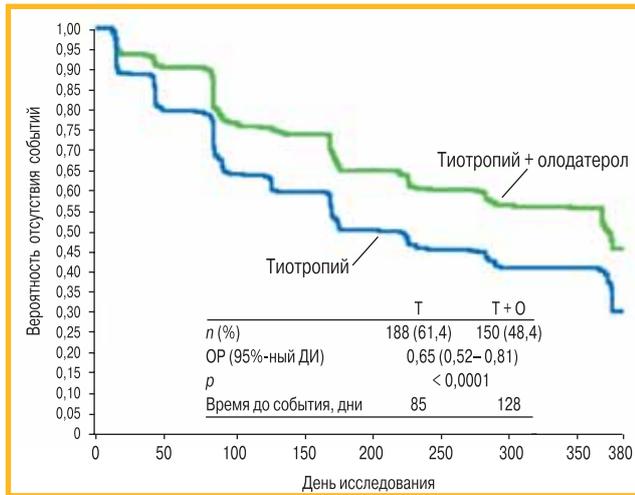


Рис. 5. Вероятность отсутствия клинических событий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при терапии тиотропием и комбинацией тиотропия + олодатерол [22]
Примечание: Т – тиотропий; О – олодатерол; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Figure 5. Probability of being event-free in COPD patients under treatment with tiotropium or combination of tiotropium/olodaterol [22]

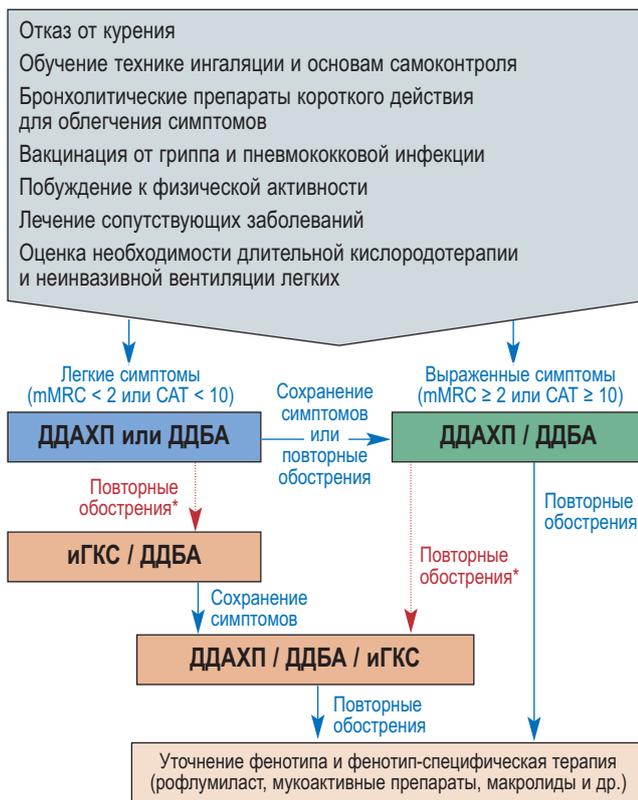


Рис. 6. Алгоритм терапии хронической обструктивной болезни легких (Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких, Российское респираторное общество, 2017) [24]
Примечание: mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки mMRC; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β-агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; * – преимущественно неинфекционные обострения (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильном типе воспаления).

Figure 6. A therapeutic algorithm for COPD [24]

иГКС при наличии обострений. Отдельно отмечена роль ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт) и пролонгированных курсов макролидов у пациентов с обострениями, несмотря на адекватную ингаляционную терапию. Указано, что наличие эозинофилии может помочь в определении больных с обострениями, у которых будут эффективны иГКС [23]. Однако несмотря даже на значительно более простую форму представления данных, продемонстрировать все рекомендуемые препараты в виде единого каскадного алгоритма не удалось.

Авторами данной статьи ранее были представлены предложения по такому подходу, в основу которого положен двухуровневый алгоритм:

- 1-й уровень – для врачей всех специальностей;
- 2-й уровень – для пульмонологов (см. рис. 2).

Важно отметить, что назначить 1 или 2 пролонгированных бронхолитических препарата должен любой врач уже при постановке диагноза ХОБЛ. При недостаточном эффекте от этой начальной терапии решение вопроса о дополнительной терапии (иГКС, рофлумиласт, мукоактивные препараты) может принять пульмонолог, оценив тип воспалительного процесса доступными в реальной клинической практике методами (анализ мокроты и / или крови) [16, 17].

В российских клинических рекомендациях по ХОБЛ (Российское респираторное общество, 2017) представлен новый алгоритм медикаментозной терапии ХОБЛ (рис. 6), где основой лекарственной терапии у всех пациентов с выраженными симптомами служат также комбинации ДДБА / ДДАХП [24]. Как и в GOLD (2107), в указанном алгоритме на объем терапии степень бронхиальной обструкции влияния не оказывает, выбор осуществляется на основе только выраженности симптомов, а обострения учитываются на фоне постоянной бронхолитической терапии. Согласно этому документу, комбинации (двойные и тройные), содержащие иГКС, не могут быть назначены в качестве стартовой терапии.

Заключение

Авторы выражают надежду, что приведенные алгоритмы помогут практическим врачам при помощи простой арифметики сделать правильный выбор в пользу оптимальной терапии ХОБЛ.

Помимо ответа на важный вопрос о выборе препарата для терапии ХОБЛ в каждом конкретном случае, одним из важнейших аспектов этого решения является определение типа средства доставки. Большинство длительно действующих двойных бронходилататоров выпускаются в виде порошковых ингаляторов, для которых существует зависимость размеров частиц аэрозоля и легочной депозиции от скорости и продолжительности вдоха пациента. Однако следует напомнить о существовании жидкостного ингалятора Респимат, с помощью которого из водного раствора образуется аэрозоль. Отсутствие зависимости от параметров вдоха позволяет этому

типу ингаляторов обеспечивать высокую легочную депозицию препарата даже у пациентов со сниженным инспираторным потоком. Вероятно, в дальнейшем будет правильным включить в «простую арифметику» выбора лекарственной терапии при ХОБЛ также дополнительное «слагаемое» — тип ингаляционного устройства.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The authors' and the editorial's opinions could differ from the position of Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература

- Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International patient survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012 – 2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
- 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. Pulm. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N. et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 625–637. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015.
- Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1700214. DOI: 10.1183/13993003.00214-2017.
- Ito K., Lim S., Caramori G. et al. A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (13): 8921–8926. DOI: 10.1073/pnas.132556899.
- Cosio B.G., Shafiek H., Iglesias A. et al. Oral low-dose theophylline on top of Inhaled fluticasone-salmeterol does not reduce exacerbations in patients with severe COPD: a pilot clinical trial. *Chest.* 2016; 150 (1): 123–130. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.011.
- Zhu B., Haghi M., Goud M. et al. The formulation of a pressurized metered dose inhaler containing theophylline for inhalation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015; 76: 68–72. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.04.016.
- Malamatari M., Somavarapu S., Kachrimanis K. et al. Preparation of theophylline inhalable microcomposite particles by wet milling and spray drying: the influence of mannitol as a co-milling agent. *Int. J. Pharm.* 2016; 514 (1): 200–211. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.032.
- Toledo-Pons N., Cosio B. Is there room for theophylline in COPD? *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53 (10): 539–540. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.05.022.
- Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
- Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
- Roche N., Chapman K.R., Vogelmeier C.F. et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1189–1197. DOI: 10.1164/rccm.201701-0193OC.
- 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.
- Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9696): 1171–1178. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
- Singh D., Gaga M., Schmidt O. et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO® studies. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-016-0387-7.
- Zykov K.A., Ovcharenko S.I. Approaches to drug therapy for COPD in Russia: a proposed therapeutic algorithm. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1125–1133. DOI: 10.2147/COPD.S125594.
- Зыков К.А., Овчаренко С.И. Подходы к лекарственной терапии больных ХОБЛ стабильного течения: предлагаемый алгоритм лечения. *Медицинский совет.* 2015; (17): 24–31.
- Tudoric N., Koblizek V., Miravittles M. et al. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) cohort. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (4): pii: 1602518. DOI: 10.1183/13993003.02518-2016.
- Thomas M., Halpin D., Miravittles M. When is dual bronchodilation indicated in COPD? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2291–2305. DOI: 10.2147/COPD.S138554.
- 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.
- Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; (32): 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
- Buhl R., McGarvey L., Korn S. et al. Benefits of tiotropium/olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B. *Thorax.* 2016; 71 (Suppl. 3): P294. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209333.437.
- Yawn B.P., Thomashow B., Mannino D.M. et al. The 2017 Update to the COPD Foundation COPD Pocket Consultant Guide. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2017; 4 (3): 177–185. DOI: 10.15326/jcopdf.4.3.2017.0136.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., ред. Клинические рекомендации по ХОБЛ. М.: Российское респираторное общество; 2017. Доступно по: www.spulmo.ru

Поступила 23.04.18

References

- Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International patient survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012 – 2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
- 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. Pulm. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N. et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 625–637. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015.
- Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1700214. DOI: 10.1183/13993003.00214-2017.
- Ito K., Lim S., Caramori G. et al. A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (13): 8921–8926. DOI: 10.1073/pnas.132556899.
- Cosío B.G., Shafiek H., Iglesias A. et al. Oral low-dose theophylline on top of Inhaled fluticasone-salmeterol does not reduce exacerbations in patients with severe COPD: a pilot clinical trial. *Chest.* 2016; 150 (1): 123–130. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.011.
- Zhu B., Hagi M., Goud M. et al. The formulation of a pressurized metered dose inhaler containing theophylline for inhalation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015; 76: 68–72. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.04.016.
- Malamatari M., Somavarapu S., Kachrimanis K. et al. Preparation of theophylline inhalable microcomposite particles by wet milling and spray drying: the influence of mannitol as a co-milling agent. *Int. J. Pharm.* 2016; 514 (1): 200–211. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.032.
- Toledo-Pons N., Cosío B. Is there room for theophylline in COPD? *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53 (10): 539–540. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.05.022.
- Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
- Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
- Roche N., Chapman K.R., Vogelmeier C.F. et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. Data from the FLAME trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1189–1197. DOI: 10.1164/rccm.201701-0193OC.
- 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.
- Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9696): 1171–1178. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
- Singh D., Gaga M., Schmidt O. et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO® studies. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-016-0387-7.
- Zykov K.A., Ovcharenko S.I. Approaches to drug therapy for COPD in Russia: a proposed therapeutic algorithm. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1125–1133. DOI: 10.2147/COPD.S125594.
- Zykov K.A., Ovcharenko S.I. An approach to pharmacological treatment of patients with stable COPD: a suggested therapeutic algorithm. *Meditsinskyi Sovet.* 2015; (17): 24–31 (in Russian).
- Tudoric N., Koblizek V., Miravittles M. et al. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) cohort. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (4): pii: 1602518. DOI: 10.1183/13993003.02518-2016.
- Thomas M., Halpin D., Miravittles M. When is dual bronchodilation indicated in COPD? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2291–2305. DOI: 10.2147/COPD.S138554.
- 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.
- Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; (32): 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
- Buhl R., McGarvey L., Korn S. et al. Benefits of tiotropium/olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B. *Thorax.* 2016; 71 (Suppl. 3): P294. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209333.437.
- Yawn B.P., Thomashow B., Mannino D.M. et al. The 2017 Update to the COPD Foundation COPD Pocket Consultant Guide. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2017; 4 (3): 177–185. DOI: 10.15326/jcopdf.4.3.2017.0136.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., eds. Clinical Guidelines on COPD. Moscow: Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo; 2017. Available at: www.spulmo.ru (in Russian).

Received April 23, 2018

Мукормикоз легких

М.В. Самсонова^{1,2}, А.Л. Черняев^{1,3,4}, Ю.С. Лебедин⁵, К.Ю. Михайличенко¹, А.Э. Поливанова⁶

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы: 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, 86;

3 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»: 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3;

4 – 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;

5 – Общество с ограниченной ответственностью «ХЕМА»: 105264, Москва, ул. 9-я Парковая, 48;

6 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Информация об авторах

Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Черняев Андрей Львович – д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com

Лебедин Юрий Степанович – к. м. н., генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «ХЕМА»; тел.: (499) 165-19-65; e-mail: lebedin@xema-medica.com.

Михайличенко Кирилл Юрьевич – научный сотрудник лаборатории патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: kirt.mih@gmail.com

Поливанова Анна Эдуардовна – врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-01-30; e-mail: apolivanova@mail.ru

Резюме

Мукормикоз (зигомикоз) легких – глубокий хронический микоз, вызываемый мукоровыми грибами класса зигомицетов (*Zygomycetes*; порядок *Mucorales*). При данном заболевании могут поражаться легкие, однако из-за возможности прорастания в сосуды отмечается склонность к генерализации. Диагностика заболевания сложна, поскольку результативность культуральных исследований материала из респираторного тракта составляет около 40 %, кроме того, серологические методы диагностики заболевания отсутствуют. Рентгенологические изменения сходны с таковыми при инвазивном аспергиллезе легких. В связи с этим диагностика данной формы грибковой инфекции основана в большей степени на морфологической идентификации грибов при биопсии. В статье приводится клиническое наблюдение инвазивного микоза, вызванного грибами класса зигомицетов, у пациента с циррозом печени, перенесшего панкреонекроз с развитием, вероятнее всего, вторичного сахарного диабета. В данном наблюдении инвазивный микоз развился на фоне гипергликемии и печеночно-клеточной недостаточности, при этом отмечалось быстропрогрессирующее течение заболевания с развитием полости на месте инфильтрата в течение 11 суток, что было показано при компьютерно-томографическом исследовании. Подтверждение грибковой этиологии поражения легких стало возможным при гистологическом исследовании трансбронхиальной биопсии с проведением иммуногистохимического исследования.

Ключевые слова: патология, анатомия, мукормикоз, повреждение легких.

Для цитирования: Самсонова М.В., Черняев А.Л., Лебедин Ю.С., Михайличенко К.Ю., Поливанова А.Э. Мукормикоз легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 243–247. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-243-247

Pulmonary mucormycosis

Mariya V. Samsonova^{1,2}, Andrey L. Chernyayev^{1,3,4}, Yuriy S. Lebedin⁵, Kirill Yu. Mikhaylichenko¹, Anna E. Polivanova⁶

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

2 – A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia;

3 – Federal Research Institute of Human Morphology: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia;

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

5 – KHEMA LLC: ul. Devyataya Parkovaya 48, Moscow, 105264, Russia;

6 – D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Author information

Mariya V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathology and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Basic Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Federal Research Institute of Human Morphology; Professor, Department of Pathology and Clinical Morphology, Therapeutic Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com

Yuriy S. Lebedin, Candidate of Medicine, Director General, KHEMA LLC; tel.: (499) 165-19-65; e-mail: lebedin@xema-medica.com

Kirill Yu. Mikhaylichenko, Researcher, Laboratory of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; (495) 465-58-59; e-mail: kirr.mih@gmail.com

Anna E. Polivanova, a physician, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-01-30; e-mail: apolivanova@mail.ru

Abstract

Mucormycosis (zygomycosis) is an invasive mycosis caused by fungi of the class Zygomycetes (order Mucorales). This infection could affect the lungs and has predilection for invading blood vessels resulting in generalized spreading. The disease is often difficult to diagnose. Culturing the respiratory tract samples is negative in up to 60% of patients, no reliable serologic test is available to confirm the diagnosis. Radiographic signs are similar to those of invasive aspergillosis. Therefore, the definitive diagnosis is commonly based on identification of hyphae in lung biopsy. A case of invasive mycosis caused by Zygomycetes is described in the article. This infection was diagnosed in a hospitalized patient with hepatic cirrhosis, acute pancreatic necrosis, secondary diabetes mellitus, hyperglycemia, and hepatocellular insufficiency. The clinical course of the disease was rapidly progressive. According to CT of the lungs, cavitation of pulmonary infiltrate developed in 11th day after the presentation. The diagnosis of pulmonary fungal infection was confirmed by bronchial biopsy and immunohistochemistry.

Key words: pathology, mucormycosis, lung injury.

For citation: Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Lebedin Yu.S., Mikhaylichenko K.Yu., Polivanova A.E. Pulmonary mucormycosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 243–247 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-243-247

Мукормикоз (зигомикоз) легких — это глубокий хронический микоз, вызываемый мукоровыми грибами из класса зигомицетов (класс *Zygomycetes*, порядок *Mucorales*); заболевание может поражать легкие, но из-за возможности прорастания в сосуды процесс имеет склонность к генерализации [1, 2]. Возбудителями зигомикоза являются *Rhizopus spp.* (47 %), *Rhizomucor spp.* (28 %), *Lichtheimia corymbifera* (17 %) и *Mucor spp.* (8 %). У детей чаще выделяются *Lichtheimia corymbifera*, у взрослых — *Rhizopus* и *Mucor spp.* [3]. По данным К.А.Хаке и М.Р.Мэджинис [4], наиболее частыми возбудителями заболеваний у человека являются *Rhizopus spp.* и *Absidia spp.*

Гифы гриба имеют неравномерную толщину — от 3 до 20 мкм, угол разветвления чаще тупой, нити мицелия несептированные, имеют двухконтурную оболочку и крупнозернистую цитоплазму, их скопления образуют беспорядочные сплетения причудливой формы, крайне редко обнаруживаются споры. Лучше всего грибы выявляются при импрегнации серебром по методике Гомори–Грокотта и иммуногистохимическом исследовании [5], хуже — при окраске гематоксилином и эозином, а также при ШИК-реакции (PAS-reaction) [1].

Представители зигомицетов, включая мукоровые грибы, широко распространены в природе в различных климатических зонах и факультативно патогенны для человека. Обычный путь заражения — экзогенный, в результате аэрозольного попадания с пылью, при попадании грибов с пищей, в случае травматического поражения глаз и кожных покровов*. Легочные формы мукормикоза по клиническому течению напоминают туберкулез, протекают как остро, так и в хронической форме [1]; клиническая форма мукормикоза с поражением легких встречается в 50–81 % наблюдений [6]. При прорастании в стенки сосудов грибы способны образованию тромбов, что приводит к развитию инфарктов в различных органах. Чаще мукормикоз является вторичным заболеванием — при туберкулезе, заболеваниях

кровеносной системы (лейкозов и лимфом), однако может быть выявлен у здоровых лиц [3, 7, 8]. Довольно часто мукормикоз возникает при сахарном диабете 1-го и 2-го типа, лейкопении, иммуносупрессивной терапии, лечении йодсодержащими препаратами, травмах кожи, хирургических операциях, уколах, ожогах [9–11]. Летальность в течение 90 дней (от установления диагноза) составляет, по разным данным, 20–78 % [12, 13].

При рентгенологическом исследовании наблюдается быстро прогрессирующая, гомогенная, долевая или полисегментарная (многолобарная) консолидация [14]. Иногда встречаются единичные или множественные узелковые консолидаты, в виде матового стекла, возможно наличие диссеминированного процесса [15]. Полости (каверны) при мукормикозе встречаются в 40 % наблюдений при компьютерно-томографическом (КТ) исследовании, иногда можно наблюдать псевдоаневризмы ветвей легочной артерии из-за быстрой инвазии гриба в просветы сосудов, часто возникает гематогенная диссеминация и экстралегочная инвазия [16]. Наиболее характерным симптомом, выявляемым при КТ, является симптом обратного гало («симптом атолла») [17]. В целом рентгенологические изменения при мукормикозе сходны с таковыми при инвазивном аспергиллезе легких.

Бронхолегочный мукормикоз в 60 % наблюдений протекает как изолированная форма заболевания. При попадании спор гриба в воздухоносные пути происходит развитие лимфолейкоцитарной реакции с пролиферацией гистиоцитов, клеток альвеолярного эпителия и появлением гигантских многоядерных клеток типа инородных тел, в цитоплазме последних часто можно обнаружить споры гриба. При этой форме мукормикоза выделяются поражение бронхов, ткани легких и сосудов. Бронхит в основном возникает в хрящевых бронхах и терминальных бронхиолах, чаще в виде язвенного поражения. Повреждение терминальных бронхиол приводит к развитию брон-

* Cox G.M. Mucormycosis (zygomycosis). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis>

хопневмонии с обширными желтоватыми участками некроза с разрастанием по периферии рубцовой ткани. Часто при легочной форме мукормикоза возникают абсцессы, реже можно наблюдать организуемую пневмонию. В связи с быстрым прорастанием мукора в стенки сосудов наблюдают острый и продуктивный васкулит, а также выраженное тромбообразование, что приводит к множественным инфарктам легких [17]. Каверны образуются чаще в зонах гангренозного расплавления инфарктов, чем в зонах пневмонии [1, 17].

Как правило, клинические проявления мукормикоза начинаются с лихорадки, болей в грудной клетке наряду с появлением легочных инфильтратов и развитием массивного кровохарканья. В мокроте грибы выявляются крайне редко, результативность культуральных исследований составляет около 40 %, кроме того, отсутствуют серологические методы диагностики заболевания, в связи с чем диагностика данной формы грибковой инфекции основывается в большей степени на морфологической идентификации грибов.

Приводится клиническое наблюдение.

Больной Ш. 55 лет поступил в тяжелом состоянии с жалобами на слабость, головокружение, сухость во рту, сухой кашель, снижение массы тела на 23 кг в течение 3 мес. В день поступления глюкоза крови – 30 ммоль / л.

В 12-летнем возрасте перенес вирусный гепатит А, в 2014 г. – панкреонекроз, в этом же году был выявлен цирроз печени (класс А по Чайлд–Пью) с портальной гипертензией.



Рис. 1. Компьютерная томография легких. Неоднородный участок уплотнения по типу «матового стекла», окруженный зоной консолидации кольцевидной формы (симптом «обратного гало», «атолла») в субплевральном отделе II сегмента правого легкого
Figure 1. Computed tomography of the lungs. Heterogenous ground glass opacity with surrounding ring-shaped consolidation is seen (reversed halo sign, or the atoll sign) peripherally in the segment II of the right lung

При осмотре в отделении кожных высыпаний не обнаружено, подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Температура тела 36,6 °С. В легких везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипов и крепитации не обнаружено, частота дыхательных движений – 18 в минуту.

В стационаре диагностирован сахарный диабет 2-го типа с колебанием сахара крови от 2,9 до 22 ммоль / л. В анализах крови уровень гемоглобина крови колебался от 119 до 96 г / л, наблюдалась тромбоцитопения – $67 \times 10^9 / л$ с последующим нарастанием до тромбоцитоза – $532 \times 10^9 / л$. Снижение лейкоцитов крови с 16,4 до $5,7 \times 10^9 / л$. При аускультации выслушивалось ослабление дыхания в верхних отделах. На 3-и сутки (25.10.17) после поступления при КТ легких в верхней доле правого легкого выявлен массивный участок плевропюльмональной инфильтрации и участок уплотнения по типу «матового стекла» (рис. 1). Назначена антибиотикотерапия, оказавшаяся неэффективной. В связи с подозрением на стелюющуюся аденокарциному выполнены бронхоальвеолярный лаваж и трансbronхиальная биопсия из правого верхнедолевого бронха. В бронхоальвеолярных смывах опухолевые клетки не обнаружены.

Через 11 суток (04.11.17) выполнена повторная КТ легких, при которой во II сегменте правого легкого обнаружена полость размерами 45 × 27 мм, в стенке которой выявлен широкий инфильтративный вал с неровными контурами (рис. 2). При гистологическом исследовании материала, полученного при трансbronхиальной биопсии, обнаружены фрагменты бронхиального эпителия, множественные фрагменты в виде слепка гифов гриба неравномерной толщины, с участками ветвления под острым, прямым и тупым углами (рис. 3), положительно окрашиваемые кроличьими аффинно-очищенными антителами против грибов *Mucorales* (кат. № AS824A) (Общество с ограниченной ответственностью «ХЕМА», Россия) (рис. 4).

За время пребывания в стационаре в течение 21 суток больной получал цифтриаксон, сульфат магния, растворимый инсулин, ацетилцистеин, панкреатин, фосфолипиды. Выписан с направлением в специализированное медицинское учреждение.



Рис. 2. Компьютерная томография легких. Толстостенная полость во II сегменте правого легкого с наличием перифокальных участков уплотнения по типу «матового стекла» и фокусов консолидации, сливающихся между собой
Figure 2. Computed tomography of the lungs. A cavity with thick walls surrounded by ground glass opacity and consolidation foci is seen in the segment II of the right lung

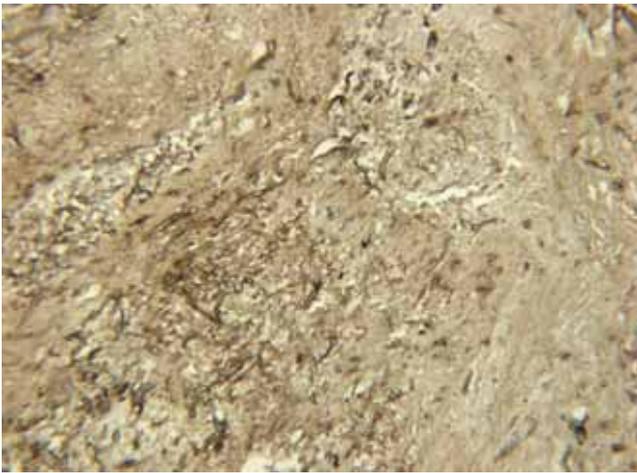


Рис. 3. Трансбронхиальная биопсия. Друзы мицелия гриба. Окраска гематоксилином и эозином
Figure 3. Transbronchial lung tissue biopsy. Fungal druses. Hematoxylin and eosin staining

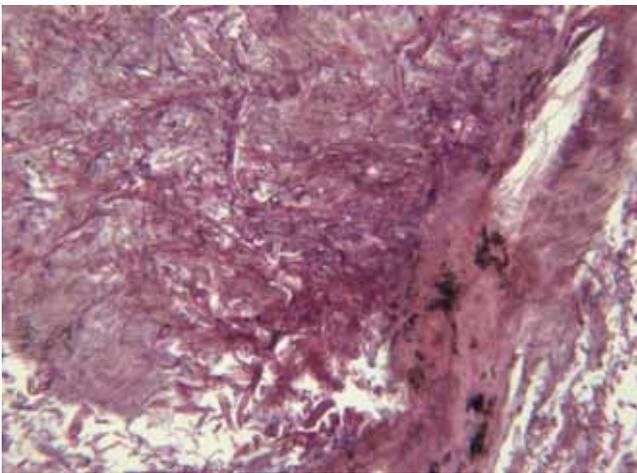


Рис. 4. Трансбронхиальная биопсия. Друзы мицелия гриба. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами против грибов Mucorales
Figure 4. Transbronchial lung tissue biopsy. Fungal druses. Immunohistochemical staining using anti-Mucorales antibodies

Заключение

Особенностью представленного наблюдения является то, что легочный мукормикоз был диагностирован у больного с циррозом печени, перенесшим панкреонекроз с развитием, вероятнее всего, вторичного сахарного диабета. Таким образом, инвазивный микоз развился на фоне гипергликемии и печеночно-клеточной недостаточности.

В данном наблюдении имело место быстро прогрессирующее течение заболевания с развитием полости на месте инфильтрата в течение 11 суток, что было показано при КТ-исследовании. Подтверждение грибковой этиологии поражения легких стало возможным при гистологическом исследовании трансбронхиальной биопсии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. СПб: Издательский дом СПбМАПО; 2005.
2. Yamin H.S., Alastal A.Y., Bakri I. Pulmonary mucormycosis over 130 years: A case report and literature review. *Turk. Thorac. J.* 2017; 18 (1): 1–5. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2017.16033.
3. Клишко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В. и др. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). *Онкогематология.* 2017; 12 (2): 14–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22.
4. Haque A.K., McGinnis M.R. Fungal infections. In: Tomaszewski J.F. Jr, ed. Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Springer Science + Business Media, LLC; 2008: 349–425.
5. Espinoza C.G., Halkias D.G. Pulmonary mucormycosis as complication of chronic salicylate poisoning. *Am. J. Clin. Pathol.* 1983; 80 (4): 508–511.
6. Bitar D., Van Cauteren D., Lanternier F. et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997–2006. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (9): 1395–1401. DOI: 10.3201/eid1509.090334.
7. Record N.B. Jr, Ginder D.R. Pulmonary phycomycosis without obvious predisposing factors. *JAMA.* 1976; 235 (12): 1256–1257.
8. Ventura G.J., Kantarjian H.M., Anaissie E. et al. Pneumonia with *Cunninghamella* species in patient with hematologic malignancies: A case report and review of literature. *Cancer.* 1986; 58 (7): 1534–1536.
9. Lee F.Y., Mossad S.B., Adal K.A. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (12): 1301–1309.
10. Khan M.I., Tanvir M. Unusual presentation of pulmonary mucormycosis in an immunocompetent patient. *World J. Med. Sci.* 2017; 14 (2): 47–51. Available at: [http://www.idosi.org/wjms/14\(2\)17/5.pdf](http://www.idosi.org/wjms/14(2)17/5.pdf)
11. Iqbal N., Irfan M., Jabeen K. et al. Chronic pulmonary mucormycosis: an emerging fungal infection in diabetes mellitus. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (2): E121–E125. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.31.
12. Hammond S.P., Baden L.R., Marty F.M. Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis, 2001 to 2009. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55 (11): 5018–5021. DOI: 10.1128/AAC.00536-11.
13. Zilberberg M.D., Shorr A.F., Huang H. et al. Hospital days, hospitalization costs, and inpatient mortality among patients with mucormycosis: a retrospective analysis of US hospital discharge data. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 310. DOI: 10.1186/1471-2334-14-310.
14. Fraser R.S., Muller N.L., Colman N., Pare P.D. Fungi and actinomycetes. In: Fraser R.S., Muller N.L., Colman N., Pare P.D. Fraser and Pare's diagnosis of diseases of chest. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 875–978.
15. Jamadar D.A., Kazerooni E.A., Daly B.D et al. Pulmonary zygomycosis: CT appearance. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995; 19 (5): 733–738.
16. McAdams H.P., Rosado-de-Christenson M.L., Templeton P.A. et al. Thoracic mycoses from opportunistic fungi: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1995; 15 (2): 271–286. DOI: 10.1148/radiographics.15.2.7761633.
17. Mani R.K., Mishra V., Sharma M., Kumar R.A. Isolated pulmonary mucormycosis. *BMJ Case Rep.* 2017, Feb. 16. 2017: pii: bcr2017219342. DOI: 10.1136/bcr-2017-219342.

Поступила 21.02.18

References

1. Khmel'nitskiy O.K., Khmel'nitskaya N.M. Pathomorphology of human mycoses. Saint-Petersburg: Izdatel'skiy dom SPbMAPO; 2005 (in Russian).
2. Yamin H.S., Alastal A.Y., Bakri I. Pulmonary mucormycosis over 130 years: A case report and literature review. *Turk. Thorac. J.* 2017; 18 (1): 1–5. DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2017.16033.
3. Klimko N.N., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V. et al. Invasive mucormycosis in patients with hematologic malignancy (results of a prospective study). *Onkogematologiya.* 2017; 12 (2): 14–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22 (in Russian).
4. Haque A.K., McGinnis M.R. Fungal infections. In: Tomaszewski J.F. Jr, ed. Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Springer Science + Business Media, LLC; 2008: 349–425.
5. Espinoza C.G., Halkias D.G. Pulmonary mucormycosis as complication of chronic salicylate poisoning. *Am. J. Clin. Pathol.* 1983; 80 (4): 508–511.
6. Bitar D., Van Cauteren D., Lanternier F. et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997–2006. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (9): 1395–1401. DOI: 10.3201/eid1509.090334.
7. Record N.B. Jr, Ginder D.R. Pulmonary phycomycosis without obvious predisposing factors. *JAMA.* 1976; 235 (12): 1256–1257.
8. Ventura G.J., Kantarjian H.M., Anaissie E. et al. Pneumonia with *Cunninghamella* species in patient with hematologic malignancies: A case report and review of literature. *Cancer.* 1986; 58 (7): 1534–1536.
9. Lee F.Y., Mossad S.B., Adal K.A. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (12): 1301–1309.
10. Khan M.I., Tanvir M. Unusual presentation of pulmonary mucormycosis in an immunocompetent patient. *World J. Med. Sci.* 2017; 14 (2): 47–51. Available at: [http://www.idosi.org/wjms/14\(2\)17/5.pdf](http://www.idosi.org/wjms/14(2)17/5.pdf)
11. Iqbal N., Irfan M., Jabeen K. et al. Chronic pulmonary mucormycosis: an emerging fungal infection in diabetes mellitus. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (2): E121–E125. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.31.
12. Hammond S.P., Baden L.R., Marty F.M. Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis, 2001 to 2009. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55 (11): 5018–5021. DOI: 10.1128/AAC.00536-11.
13. Zilberberg M.D., Shorr A.F., Huang H. et al. Hospital days, hospitalization costs, and inpatient mortality among patients with mucormycosis: a retrospective analysis of US hospital discharge data. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 310. DOI: 10.1186/1471-2334-14-310.
14. Fraser R.S., Muller N.L., Colman N., Pare P.D. Fungi and actinomycetes. In: Fraser R.S., Muller N.L., Colman N., Pare P.D. Fraser and Pare's diagnosis of diseases of chest. Philadelphia: WB Saunders; 1999: 875–978.
15. Jamadar D.A., Kazerooni E.A., Daly B.D et al. Pulmonary zygomycosis: CT appearance. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995; 19 (5): 733–738.
16. McAdams H.P., Rosado-de-Christenson M.L., Templeton P.A. et al. Toracic mycoses from opportunistic fungi: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1995; 15 (2): 271–286. DOI: 10.1148/radiographics.15.2.7761633.
17. Mani R.K., Mishra V., Sharma M., Kumar R.A. Isolated pulmonary mucormycosis. *BMJ Case Rep.* 2017, Feb. 16. 2017: pii: bcr2017219342. DOI: 10.1136/bcr-2017-219342.

Received February 21, 2018

О легочном заболевании Ф.М.Достоевского. Часть 2-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

Для цитирования: Дворецкий Л.И. О легочном заболевании Ф.М.Достоевского. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 248–254. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-248-254

About pulmonary disease of Fedor M. Dostoevskiy. Part 2

Leonid I. Dvoretzkiy

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): Trubetskaya ul. 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

For citation: Dvoretzkiy L.I. About pulmonary disease of Fedor M. Dostoevskiy. Part 2. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 248–254 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-248-254

Окончание. Начало см. № 1 / 2018, стр. 118–122.

This is the final part. The beginning of the article is in: *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 118–122.

Ф.М.Достоевский в Бад Эмсе

Итак, следуя советам своих докторов, Достоевский отправляется в Эмс для лечения диагностированного у него легочного заболевания. Бад Эмс, расположенный на живописных берегах реки Лан, притока Рейна, часто посещали многие русские писатели и поэты, в т. ч. Гоголь, Жуковский, Вяземский, Тютчев, Тургенев, композитор Глинка, художник Верещагин. Основными показаниями для лечения на этом курорте были воспалительные заболевания дыхательной, пищеварительной и мочеполовой системы, а также опорно-двигательного аппарата. Ф.М.Достоевский четырежды посетил этот курорт (в 1874, 1875, 1876 и 1879 гг.). Этим его поездкам посвящена книга Н.А.Натовой «Ф.М.Достоевский в Бад Эмсе» [5].

Как уже указывалось, курорт для лечения рекомендовали личные петербургские врачи писателя, диагностировавшие у него эмфизему легких — Д.И.Кошляков и Я.Б. фон Бретцель. Однако Федор Михайлович не слишком доверял отечественным эскулапам и поэтому, проезжая через Берлин, решил проконсультироваться с известным немецким специалистом Фрерихсом, немецким клиницистом и патологом, назначенным в 1859 г. преиемником знаменитого Шенлейна в Берлинском университете, и директором клиники Шарите. Вот что он писал жене об этом визите 15 июня 1874 г.: «...я посетил дворец светила немецкой науки — Фрерихса. Меня профессор держал 2 минуты и лишь дотронулся сте-

тоскопом до моей груди. Затем изрек одно слово: “Эмс”, сел молча и написал 2 строки на клочке бумажки: “Вот вам адрес доктора в Эмсе, скажите, что от Фрерихса”. Я положил три талера и ушел”. После этого наш мнительный пациент мог уже спокойно ехать по назначению в Эмс к профессору П.Орту, практиковавшему на этом курорте с 1855 г. Свой визит к доктору Орту Достоевский подробно описывает в письме жене: «...В 4 часа, еще не обедав, я пошел к доктору, чтобы знать, по крайней мере окончательно, на сколько он меня присудит недель пробыть в Эмсе. Пошел к доктору Орту (Бретцелеву), а не к Гутентагу (Фрерихсову), и отдал Орту письмо Бретцеля. Орт тоже живет в великолепной квартире, и тоже у него толпа посетителей. Он прочел Бретцелеву записку и осмотрел меня очень внимательно и сказал, что у меня временный катар и более ничего; похожего на чахотку нет ничего, но что болезнь довольно важная, потому что без лечения чем дальше, тем менее будет способности дышать, кроме общего расстройства (желудка, лихорадок и проч.). Нашел, что у меня расстроена наиболее задняя часть груди, и когда я ему сказал, что я не чувствую ничего особенного, стоял на своем, но сказал, что с дороги я должен был непременно расстроиться, но что через несколько дней эта задняя сторона может облегчиться, обещал успех от лечения наверно, но предписал пить не из Кренхена, как Кошляков, а из другого источника, Кессельбрунена, под предлогом, что

я склонен к поносу, как писал ему Бретцель. Досадую теперь ужасно, что так и забыл сказать ему, что я склонен более к запорам, чем к поносу, и боюсь, чтобы из предписания пить Кессельбруннен не вышло ошибки. Дней через 5 пойду к нему опять и объяснюсь. Он предписал мне диету — есть больше кислого и с уксусом (салату, например) и есть мясо с жиром. Сверх того, пить красное вино, или французское, или здешнее, эмское, местное. С завтрашнего дня начну вставать в 6 часов и ходить пить воду (два стакана в день)».

Комментируя это письмо, необходимо отметить, что вряд ли «временный катар», как его обозначил профессор Орт, мог бы в дальнейшем прогрессировать, вплоть до того, что «без лечения чем дальше, тем менее будет способности дышать». Наиболее вероятно, что «болезнь довольно важная» в понимании Орта была именно эмфизема легких, которая и приводит к развитию дыхательной недостаточности. Подтверждение этому можно найти в другом письме Достоевского: «Вчера ходил к Орту; он меня принял чрезвычайно радушно. Осмотрел очень старательно и все расспросил. Сказал, что искоренить эмфизему уже невозможно, но побороться с нею можно с большим и вероятным успехом. Нашел, что у меня часть легкого сошла со своего места и переменила положение, равно как и сердце — все вследствие эмфиземы. Хотя, прибавил в утешение, сердце совершенно здорово, а все эти перемены мест тоже не грозят особенно».

Заключение Орта после повторной консультации писателя становится более понятным, поскольку исчезает очевидное противоречие между заключением о «временном катаре» и уже довольно выраженных изменениях в виде перемене положения части легкого и сердца в связи с эмфиземой, которую вначале немецкий эскулап трактовал как начальную и обещал излечение на водах. Кстати, это несоответствие уловил и сам Достоевский, о чем и сообщил жене: «Конечно, он как доктор обязан даже говорить утешительные вещи, но если эмфизема еще только в начале уже произвела такие эффекты, то что же будет потом?». Как видно, на основании повторного осмотра немецкий клиницист трактовал заболевание у Достоевского как эмфизему, совершенно справедливо отдавая отчет о невозможности обратного развития этого процесса. Что касается указания писателя в письме на «перемену положения легкого и сердца», то можно предположить, что Орт имел в виду низкое стояние диафрагмы с некоторым перемещением органов средостения вниз и изменением позиции сердца, как это имеет место при эмфиземе легких. Другим объяснением фразы о том, что «часть легкого сошла со своего места и переменила положение, равно как и сердце» может быть предположение о развитии рубцовой трансформации легкого или какой-то его части в результате хронического легочного воспаления, что приводит к анатомо-топографическим изменениям органов грудной клетки. Такие изменения могут возникать при легочном туберкулезе, хотя, как указывалось, явных призна-

ков туберкулезного характера воспаления у Достоевского профессор не находил: «... похожего на чахотку нет ничего, но что болезнь довольно важная».

При последующих визитах писателя к Орту профессор нашел у него определенное улучшение: «Орт очень подробно и долго меня осматривал и изрек с самодовольным видом: «В трех местах грудь зажила совсем, но в двух (спереди внизу и сзади к спине) еще не зажило». И потому велел продолжать лечение — пить Кренхен еще неделю; вместо 3 стаканов с молоком поутру — пить по 4 стакана и по 2 вечером, и «я вам ручаюсь, что выздоровеете совершенно; говорю же по фактам, ибо в трех местах уже зажило. Заживет и в двух остальных. Простуды у Вас не было никакой, а просто сильнейшее действие вод, что есть самый хороший и ободряющий признак». Узнав, что у меня начала болеть немного печень и иногда желтеет язык, Орт с какою-то радостью объявил, что и это — самый ясный признак хорошего действия вод и что начинается оно всегда с более печени».

В качестве попытки прокомментировать клинические концепции доктора Орта со слов больного писателя выскажем предположение, что врач, найдя некую положительную динамику аускультативных признаков в разных участках легких, сделал заключение о «заживлении» процесса в одних местах и «сохранении» его в других. Возможно, речь могла идти о столь непостоянной аускультативной симптоматике хронического бронхита в различные фазы его течения (обострение, стихание обострения). В то же время не исключалось и наличие хронического легочного воспаления, в т. ч. и туберкулезного, хотя, как указывалось, Орт не высказал подозрения на туберкулезный характер легочного процесса. Что же касается реакции организма (печени) на лечение водами как благоприятного прогностического признака, то позволим себе оставить это без комментариев. Вряд ли стоит обсуждать методы лечения, назначенные Достоевскому на курорте. Других способов лечения эмфиземы и прочих легочных болезней тогда просто не было. Достоевский подробно описывает свои встречи с врачами и профессором Ортом, к которому писатель каждые несколько дней приходил посоветоваться и поспорить относительно назначенного ему лечения, заключавшегося в использовании двух видов главных вод из местных источников — Кренхен и Кессельбруннен. Разница заключалась лишь в большем содержании железа в последнем (в окрестностях Эмса раньше добывали руды металлов), на что возлагались определенные надежды. Однако воду из источника Кессельбруннен писатель усваивал, по-видимому, не очень хорошо, возможно из-за железа: «Только успел пересть на Кессельбруннен — опять ночью кошмары и опять потение. Какова же моя восприимчивость к действию воды! Seriously думаю, что и мрачное расположение духа у меня от Кессельбруннена». Поэтому Кренхен импонировал Достоевскому куда больше: «Кренхен оказывает успехи: меньше и мокроты, и кашля, и легче дышать, и не ноет по ночам

в груди. Полагаю теперь наверно, что хоть какая-нибудь польза от моего лечения в Эмсе останется». И еще о предпочтении воды Кренхен писателем: «Я теперь сильно начал надеяться, ибо предчувствую, что от Кренхена с молоком будет польза. Встаю в 6 часов утра с хрипом и кашлем. Ровно в 7 часов я на месте и пью первый стакан. И что же, после трех стаканов до самого вечера мне легче, хрип исчезает, кашель тоже, и воздух для груди точно прибавилось. Но главное действие впереди – внутреннее, химическое, на весь организм и на всю зиму!... На третьей неделе Кренхена я чувствовал себя точно как бы совсем был здоров и возмечтал о совершенном излечении».

Если не принимать во внимание плацебо-эффект водолечения у легочного больного, то можно предполагать, что эти воды обладали некоторым муколитическим и бронхолитическим действием, улучшая отхождение мокроты. К тому же воду Кренхен было рекомендовано комбинировать с молоком, поскольку считалось, как писал Достоевский, что «с молоком Кренхен лучше действует и на желудок, и на сухость кашля». Следует подчеркнуть, что больной писатель глубоко верил в целебную силу водолечения: «...одно утешение – в надежде, что подействуют воды, так как я к ним ужасно восприимчив». И даже несмотря на плохой – хуже, чем в Петербурге, с его точки зрения, климат в Эмсе, он возлагал большие надежды на лечение именно на этом курорте: «...если б эмские воды да не в таком климате, они бы всех излечивали». Вероятно, немалое значение имело и психотерапевтическое воздействие профессора Орта, что также положительно действовало на писателя: «Был у доктора: Орт меня раздел всего и тщательнейшим образом осмотрел и выслушал. Телом он нашел меня удивительно поправившимся за зиму – несравненно лучше, чем в прошлом году. Он надеется на успех». И все-таки письма Достоевского из Эмса наполнены *тоской* («вечером тосливо до невероятности»; «нестерпимая скука изгрызла меня в этой скверной дыре»), мнительностью, раздражением, недовольством плохой погодой («...веришь ли, Аня, я считаю Эмс хуже Петербурга по климату!»), дискомфортом от раннего подъема утром («...чтобы в 7 быть у источника и пить воду, которую после 8,5 часов уже не дадут...»). В итоге писатель договорился до того, что «иногда я мысленно сравниваю: где мне было лучше: здесь или в каторге? И всегда решаю, что в каторге все-таки было лучше, покойнее: не так я раздражался, не так был мнителен». Подобное настроение Достоевского, наверное, можно понять. Помимо озабоченности своим заболеванием, его раздражали приезжие – как ему казалось, здоровые люди, тяготила необходимость непривычно рано вставать и наконец, основное для него, как игрока – это закрытое казино в Эмсе.

Оценивая результаты неоднократного пребывания в Бад Эмсе, следует заключить, что лечение не оказало ожидаемого эффекта. Влажный климат этого альпийского курорта даже ухудшил состояние писателя, о чем он писал жене после начала лечения:

«Страшно раскашлялся, по ночам особенно, грудь разорваться хочет... просыпаюсь от кошмаров, каждый раз в поту, так что ночью ровно пять раз передеваю рубашку». Описанные симптомы интоксикации (нарушение сна, ночные поты!) у кашляющего больного более характерны для туберкулезного процесса в легких и не могли быть объяснены только наличием эмфиземы, по поводу которой проводилось лечение на курорте. В одном из писем жене, наполненном отчаянием и разочарованием, Достоевский пишет: «О себе скажу, что кажется лечение мое здесь не принесло особой пользы... Теперь я точно так же кашляю, как и приехал сюда, а всю последнюю неделю чувствовал и даже особенную тесноту в груди, как в худшие времена». О сохраняющейся легочной симптоматике можно судить из письма к жене в ноябре 1878 г.: «... всю ночь не спал, мучился удушливым, разрывным кашлем». Характер кашля, не очень типичный для банального хронического бронхита, позволяет скорее думать о другой легочной патологии (туберкулез? опухоль?). О прогрессировании легочного заболевания может свидетельствовать впечатление, произведенное в 1878 г. Ф.М.Достоевским на студента Учительского института, ставшего впоследствии народовольцем, И.И.Попова: «Сгорбленный, худой, лицо землистого цвета со впалыми щеками, ввалившимися глазами, ... Достоевский производил впечатление тяжело больного человека... Достоевский сильно закашлялся, а кашлял он нехорошо, тяжело; потом вынул из кармана платок и выплюнул в него, а не на землю». Это описание внешнего вида писателя не оставляет сомнений в тяжелой болезни легких («нехороший кашель» с мокротой) с признаками интоксикации (потеря массы тела, анемия).

Несмотря на отсутствие эффекта от санаторно-курортного лечения, Достоевский вновь собирался в Бад Эмс летом 1880 г., однако это ему не удалось, поскольку пришлось срочно заканчивать роман «Братья Карамазовы». Как сам он писал: «Вся читающая Россия ждет окончания моего труда, а потому сижу и пишу буквально дни и ночи. А здоровье так худо, как Вы и представить себе не можете: из катара дыхательных путей у меня образовалась эмфизема, и дни мои сочтены». И «читающая Россия» дождалась романа, но через несколько месяцев лишилась его автора. В конце января 1881 г. личные врачи Кошлаков и фон Бретцель, отправившие Достоевского несколько лет назад в Бад Эмс, констатировали смерть писателя от «горлового» кровотечения.

Легочное кровотечение как причина смерти Ф.М.Достоевского

Итак, непосредственной причиной смерти Достоевского явилось остро возникшее легочное кровотечение в конце января 1881 г. Клиническая картина развивалась весьма стремительно и через три дня после первых признаков кровотечения Ф.М.Достоевский скончался. Происходившие в эти дни события подробно описаны во многих биографических

материалах, прежде всего – в воспоминаниях жены писателя, Анны Григорьевны Достоевской (Сниткиной). Состояние здоровья писателя до наступления этих печальных дней казалось вполне удовлетворительным. Он строил множество планов, намереваясь возобновить «Дневник писателя» и издавать его в течение двух лет, а главное – написать вторую часть романа «Братья Карамазовы». Казалось, что ничто не предвещало рокового исхода. И вот на фоне приличного самочувствия в ночь с 25 на 26 января 1881 г. после передвигания шкафа у себя в комнате Федор Михайлович чувствует, что его рот наполнился теплой жидкостью и, вытирая губы, видит кровь. Однако кровотечение незначительное и поэтому он не придает ему значения и даже не будит жену. На следующий день приезжает сестра Вера, с которой состоялся неприятный для него разговор о наследстве. Речь шла о рязанском имении, оставленном теткой А.Ф.Куманиной, из-за которого перессорилась вся родня и от которого сестра стала уговаривать брата отказаться в пользу сестер, бросая в его адрес тяжкие обвинения в жестокости по отношению к своим сестрам. Разнервничавшийся Достоевский уходит к себе в кабинет, садится за стол, обхватив голову руками, и вдруг снова ощущает теплую влагу на руках, а увидев, что они в крови, с криком зовет жену. Прибывшая Анна Григорьевна видит стоящего неподвижно смертельно бледного мужа со следами крови на подбородке и бороде и сразу посылает за доктором. Во время осмотра лечащим врачом Я.Б. фон Бретцелем, когда тот проводил перкуссию, кровотечение повторилось с большим количеством излившейся крови и потерей сознания больным. В тот же день состоялся консилиум в составе Я.Б. фон Бретцеля, профессора Д.И.Кошлякова и доктора А.А.Пфейфера (в воспоминаниях А.Г.Достоевской не упоминается). Кошляков не стал беспокоить больного повторным осмотром и сказал Анне Григорьевне, что так как крови излилось сравнительно немного («стакана два!»), «то может образоваться пробка» и дело пойдет на выздоровление» [3]. Кошляков был слишком оптимистичен и даже в самый день смерти писателя уверял, что больного еще возможно спасти. При отсутствии в то время методов неотложной диагностики и лечения легочных кровотечений докторам не оставалось ничего, кроме как рекомендовать больному как можно меньше разговаривать и двигаться. Лечащий врач фон Бретцель всю ночь провел у постели больного. Ночь прошла спокойно и утром, по словам дочери, «он проснулся бодрый и здоровый». В течение всего дня 27 января состояние писателя, занимавшегося к тому же какими-то литературно-издательскими делами, не предвещало рокового исхода, и никто не догадывался, что ему оставалось жить всего сутки. Наутро 28 января, проснувшись около семи часов, Анна Григорьевна увидела перед собой мужа, который на вопрос о его самочувствии ответил полусшепотом: «Знаешь, Аня, я уже три часа как не сплю и все думаю, и только теперь сознал ясно, что я сегодня умру». Несмотря



Рис. 2. И.Н.Крамской. Достоевский на смертном одре
Figure 2. I.N.Kramskoy. F.M. Dostoevskiy on his deathbed

на то, что доктор уверял, что опасности нет, Достоевский соблюдает ритуал умирающего: исповедуется вызванному из Владимирской церкви священнику, прощается с женой, детьми, благословляет их и просит у жены «каторжное» Евангелие. Он боится, как бы смерть не застала его врасплох. Слова Достоевского о том, что он должен сегодня умереть, оказались пророческими. Кровотечение повторяется около 11 часов и возобновляется в 7 часов вечера. Больной теряет сознание. Присутствующий доктор Н.П.Черепнин постоянно выслушивает сердце стетоскопом, который он впоследствии сохраняет как реликвию. В 20 часов 30 минут наступила смерть Ф.М.Достоевского. Художник И.Н.Крамской запечатлел умирающего писателя в рисунке (рис. 2).

Клинический разбор истории болезни Ф.М.Достоевского

Итак, на основании анализа течения легочного заболевания у Ф.М.Достоевского позволим себе сделать краткое клиническое резюме. У больного, имевшего контакт с туберкулезными больными, умершими от легочного туберкулеза (мать и первая жена), наблюдается с юношеского возраста увеличение подчелюстных и других лимфатических узлов, а также непродуктивный кашель. В последующем кашель и умеренная одышка являются основными клиническими симптомами заболевания, что побуждает лечащих врачей назначать лекарства от кашля, применять лечение сжатым воздухом и направлять больного на водный курорт. При объективном исследовании больного врачи, как русские, так и ино-

странные, выявляют клинические симптомы, которые трактуется как проявление эмфиземы легких. Этот диагноз фигурирует как в воспоминаниях наблюдавших его врачей, так и в письмах самого писателя. Незадолго до смерти одним из врачей высказываются опасения о возможности легочного кровотечения (из-за хрупкости сосудов легких вследствие эмфиземы). Неожиданно возникшее легочное кровотечение на фоне относительного клинического благополучия (отсутствие признаков острой легочной инфекции и обострения заболевания) является непосредственной причиной смерти больного. По официальным сообщениям, смерть Ф.М.Достоевского произошла от «разрыва легочной артерии».

Правомочно предположить, что у Достоевского, страстного и заядлого курильщика, скорее всего, имела место клиническая картина хронического бронхита, возможно в рамках хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с учетом наличия эмфиземы. Однако насколько можно судить по течению заболевания, выраженной бронхиальной обструкции, а также прогрессирования дыхательной недостаточности, как это имеет место у больных ХОБЛ, не наблюдалось на протяжении почти 15 лет, с момента отмеченных женой писателя появления у него легочных симптомов. Действительно, почти за год до смерти, 21 марта 1880 г., Достоевский выступал в Москве в зале Благородного собрания (нынешний Колонный зал) с речью, доносившейся во все уголки этого огромного помещения, не имевшего, естественно, в то время никаких технических средств звукоусиления. В то же время из дневника и записок друга семьи Достоевских Е.А.Штакеншнейдера следует, что все-таки за несколько месяцев до смерти (октябрь 1880 г.) отмечались признаки дыхательной недостаточности: «Он все еще сильно кашляет... он очень запыхался, поднимаясь по нашей лестнице... он кашляет постоянно и не раз говорил мне, что это эмфизема его мучает и сведет когда-нибудь неожиданно и быстро в могилу».

За имеющимся у писателя симптомокомплексом могли скрываться и другие легочные заболевания, например, туберкулез или рак легких. На мысль о раке легкого могла натолкнуть фраза профессора Орта, консультирующего писателя на курорте в Бад Эмсе, об изменении положения части легкого и невозможности отнести это к буллезной эмфиземе или обструктивному бронхиту, некоторые исследователи усматривают в этом намек на формирующийся ателектаз (!) какой-то части легкого, наиболее часто имеющий место при бронхогенном раке. В таком случае мы должны признать диагностическую ювелирность врача, выявившего или даже предположившего наличие ателектаза с помощью исключительно клинического исследования больного в отсутствие дополнительных диагностических методов. Не надо все-таки забывать о «диагностической оснащенности» медицины второй половины XIX в., когда до открытия Рентгеном магических для того времени лучей оставалось еще около 30 лет. Кроме того, в этом же году доктор Орт еще несколько раз

осматривал пациента, но к ранее сказанному ничего существенного не прибавил. К тому же последующая динамика заболевания не позволяла высказаться в пользу возможного опухолевого процесса с учетом слишком длительного течения легочных симптомов (почти 20 лет с момента указания на их появление). В то же время, анализируя анамнестические данные и течение легочного заболевания, можно высказать следующую диагностическую концепцию.

Клиническая симптоматика легочного заболевания позволяла в первую очередь предполагать хронический бронхит и эмфизему легких (в современной трактовке ХОБЛ). В пользу такого предположения могут свидетельствовать курение, кашель по утрам, одышка, клинические признаки эмфиземы, выявляемые разными врачами у курящего больного. Следует, однако, обратить внимание, что кашель у нашего пациента был непродуктивным (мучительный, раздирающий), т. е. не сопровождался выделением мокроты, более характерным для больных банальным хроническим бронхитом.

Вместе с тем выявляющаяся лимфаденопатия («опухоль подчелюстных желез и в других частях тела») у молодого кашляющего человека («постоянно мучил сухой кашель») с признаками дисфонии («усиленная хрипота», «хриплый голос»), да еще, очевидно, при наличии анемии (землистый цвет лица), заставляют в первую очередь предполагать туберкулезный характер заболевания с поражением легких, а возможно — и внелегочной локализации (лимфатические узлы, гортань, вероятно, кости). Предположение о туберкулезном поражении легких усиливается еще и тем, что подобная симптоматика имела место у пациента, имевшего контакт с туберкулезными больными, наследственную предрасположенность к туберкулезу (золотуха, «золотушная конституция») и, наконец, развитием легочного кровотечения, не имевшего альтернативных причин. При обсуждении возможной причины легочного кровотечения у писателя целесообразно привести данные об этой тяжелой и опасной для жизни клинической ситуации.

Легочные кровотечения встречаются при самых различных заболеваниях легких, однако большинство из них обусловлены туберкулезом, нагноительными заболеваниями (абсцесс, гангрена, бронхоэктазы), злокачественными опухолями. Частота кровохарканья и легочных кровотечений при туберкулезе в XIX в. (т. е. в доантибактериальную эру) составляла, по данным Г.Р.Рубинштейна [6], 74 и 26 % соответственно, причем легочные кровотечения наиболее часто возникали при хроническом кавернозном туберкулезе. При нагноительных заболеваниях легких кровотечения возникали у 50–60 % больных, а частота и выраженность легочных кровотечений зависят от давности заболевания — при более длительном сроке кровотечения являются более обильными. У больных с хроническими нагноительными процессами кровотечения обычно необильные, но часто рецидивируют [7].

Как пишет в своих воспоминаниях Анна Григорьевна Достоевская [3], в конце 1879 г. осматривавшей супруга по ее просьбе врач-педиатр М.Н.Сниткин (двоюродный брат жены) сделал заключение, что эмфизема легких прогрессирует и может угрожать жизни вследствие разрыва сосудов, которые «стали тонки и хрупки». Вот что пишет об этом А.Г.Достоевская в своих воспоминаниях: «... В конце 1879 г., по возвращении из Эмса, Федор Михайлович при посещении своего моего двоюродного брата доктора М.Н.Сниткина попросил осмотреть его грудь и сказать, большие ли успехи произвел его лечение в Эмсе. Мой родственник, хотя и был педиатром, но был знаток и по грудным болезням, и Федор Михайлович доверял ему как врачу, и любил его как доброго и умного человека. Конечно (как сделал бы каждый доктор), он успокоил Федора Михайловича и заверил, что зима пройдет для него прекрасно и что он не должен иметь никаких опасений за свое здоровье, а должен лишь принимать известные предосторожности. Мне же на мои настойчивые вопросы доктор должен был признаться, что болезнь сделала зловещие успехи и что в своем теперешнем состоянии эмфизема может угрожать жизни. Он объяснил мне, что мелкие сосуды легких до того стали тонки и хрупки, что всегда предвидится возможность разрыва их от какого-нибудь физического напряжения, а потому советовал ему не делать резких движений, не переносить и не поднимать тяжелые вещи, и вообще советовал беречь Федора Михайловича от всякого рода волнений, приятных или неприятных. «Можно представить себе, как я была испугана и как внимательно я стала наблюдать за здоровьем мужа...». И хотя прогноз Сниткина, к сожалению, оправдался, вероятность эмфиземы легких как причины кровотечения представляется малореальной, поскольку легочные кровотечения нехарактерны для эмфиземы легких. Быть может, Сниткин принял за эмфизему другой процесс (кавернозный?), который нередко осложнялся кровотечениями? Возможно, предсказание Сниткина послужило поводом к официальному заключению о смерти Ф.М.Достоевского вследствие «разрыва легочной артерии». Уместно указать, что разрыв легочной артерии может происходить вследствие развития аневризмы в результате расплавления стенок сосудов, что обычно имеет место главным образом при острых процессах (абсцесс, гангрена легкого). Однако клинических проявлений подобного острым легочным заболеваниям, предшествовавшим кровотечению, у писателя не было. Смерть при легочных кровотечениях чаще всего связана не с потерей большой массы крови, а наступает обычно при асфиксии в результате закупорки бронхов излившейся кровью. Скорее всего, смерть Достоевского наступила именно вследствие асфиксии. Во-первых, объем потерянной крови был не столь велик для развития гиповолемического шока. Врачи, наблюдавшие писателя перед смертью, оценивали кровопотерю около двух стаканов (400 мл). Однако реальный объем излившейся крови обычно гораздо меньше

кажущегося, поскольку кровь при легочных кровотечениях пенистая и смешана со слизью и мокротой. Жена писателя, державшая умирающего за руку, уловила ослабление и урежение пульса лишь в последние несколько минут жизни больного. Если учесть, что прощупать нитевидный пульс при значительной гиповолемии и гипотонии бывает трудно даже опытным докторам, то указание Анны Григорьевны, не имевшей медицинских навыков и пребывавшей в тяжелейшем эмоциональном состоянии, не позволяют считать причиной смерти Достоевского гиповолемический шок. Во-вторых, в своих воспоминаниях жена писателя, находившаяся рядом с ним перед смертью, пишет, что у него развилось клокотание в груди, что может быть расценено как признаки асфиксии.

Среди других, значительно более редких причин легочного кровотечения, обсуждаются тромбоемболия легочной артерии и бронхоэктазы [8], хотя в подобных ситуациях речь идет обычно о кровохарканье, а кровотечения практически никогда не возникают. Кроме того, клиническая симптоматика не позволяла заподозрить наличие бронхоэктазов, поскольку основным признаком при этом является большое количество отделяемой гнойной мокроты, о чем у писателя не найдено соответствующих упоминаний.

Таким образом, среди имеющихся по меньшей мере двух диагностических гипотез по поводу характера легочного заболевания Ф.М.Достоевского (эмфизема или туберкулез) кажется предпочтительной концепция легочного туберкулеза. При обсуждении вероятности туберкулеза легких у писателя уместно привести высказывания фон Бетцеля из его воспоминаний о Достоевском [9], написанных с подробностями о здоровье, характере, последних часах жизни писателя: «...В то время микроб чахотки еще не был найден, поэтому строгого определения быть не могло, тем более, что болезнь протекала хронически; объективное же исследование не оставляло сомнения, что это был туберкулезный процесс. В обоих легких были значительные разрушения (каверны), и разрыв легочной артерии в одну из каверн дал столь сильное кровотечение, остановить которое было не в наших силах, и вызвало смертельный исход. (курсив мой. — Прим. автора). У меня в записной книжке сохранился рецепт кровоостанавливающей микстуры, прописанный профессором Кошлаковым, но книжка эта в Петрограде...». Я.Б. фон Бретцель, наблюдавший за состоянием здоровья Достоевского на протяжении 8 лет, вплоть до последних минут его жизни, имел возможность оценить динамику течения его легочного заболевания в зависимости от различных ситуаций, в т. ч. применяемого лечения. Поэтому его мнение о характере заболевания Федора Михайловича и причине его смерти приобретает особую ценность. Аналогичной точки зрения о характере легочного заболевания Достоевского придерживается и врач А.Е.Горбулин, подробно проанализировавший историю болезни писателя [10]: «...Комплекс неблагоприятных факторов, симптоматология заболевания позволяют утверждать, что причиной смер-

ти Достоевского был туберкулез легких, осложнившийся легочным кровотечением... Неблагоприятные социальные условия: постоянная нужда, в буквальном смысле борьба за выживание, каторга, истощение нервной системы в результате титанического труда, неблагоприятная эпидемиологическая ситуация – длительный контакт с бактериовыделителями в сочетании с наследственной отягощенностью (мать и дед умерли от туберкулеза) – позволяют думать о туберкулезе легких как наиболее вероятной причине легочного кровотечения, вызвавшего смерть писателя».

В завершение наших размышлений о болезни Ф.М.Достоевского возвратимся на бывшую московскую улицу Божедомку (ныне ул. Достоевского), к зданию той самой Мариинской больницы, где будущий писатель появился на свет. Оказавшись с самого рождения погруженным в мир человеческих невзгод и страданий, связанных с болезнями, писатель так и остался, вплоть до наших дней, безмолвным, изваянным в камне свидетелем постоянной, нелегкой борьбы больного и врача с болезнями. Ведь во дворе той самой больницы стоит памятник Ф.М.Достоевскому (рис. 3), созданный скульптором С.Д.Меркуровым в 1914 г., простоявший вначале на Цветном бульваре. В 1936 г. памятник установлен напротив больничной колоннады творения Жилярди, у которой в свое время собирались очереди несчастных больных людей, а с 1920 г. бывшая Мариинская больница является местом лечения больных легочным туберкулезом, который, вероятно, и оказался фатальным для писателя заболеванием.

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.
5. Натова Н.А. Ф.М.Достоевский в Бад Эмсе. Франкфурт-на-Майне: Possev-Verlag; 1971.
6. Рубинштейн Г.Р. Дифференциальная диагностика заболеваний легких: Пособие для врачей. М.: Медгиз; 1954. Т. 1–2.
7. Яблоков Д.Д. Бронхолегочные кровотечения и кровохарканье в клинике внутренних болезней и туберкулеза. Томск: Изд-во ТГУ; 1971.
8. Евдокимов П.П. К истории болезни Ф.М.Достоевского. *Клиническая медицина*. 1987; (5): 145–147.
9. Фон Бретцель Я.Б. О Достоевском – публикация Н.З.Серебряной. Доступно на: <http://dostoevskiy-lit.ru/dostoevskiy/bio/fon-bretcel-o-dostoevskom.htm>

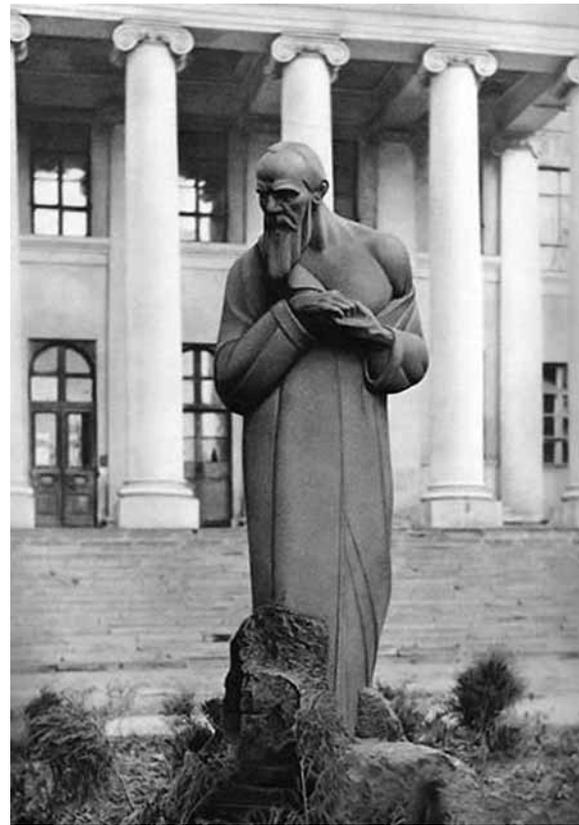


Рис. 3. С.Д.Меркуров. Памятник Ф.М.Достоевскому на территории бывшей Мариинской больницы (1914)
Figure 3. S.D.Merkurov. F.M. Dostoevskiy Monument at territory of the former Mariinskaya hospital, 1914

10. Горбулин А.А. К истории болезни Ф.М.Достоевского. *Клиническая медицина*. 1986; (12): 126–130.

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).
6. Rubinshteyn G.R. Differentiation of pulmonary diseases: A Handbook for Physicians. Moscow: Medgiz; 1954. V. 1–2. (in Russian).
7. Yablokov D.D. Pulmonary Hemorrhage and Hemoptysis in the Internal Medicine and Phthysiology. Tomsk: Izd-vo TGU; 1971 (in Russian).
8. Evdokimov P.P. To the medical history of F.M.Dostoevskiy. *Klinicheskaya meditsina*. 1987; (5): 145–147 (in Russian).
9. Fon Brettzel' Ya.B. About F.M.Dostoevskiy: a publication of N.Z.Serebryanaya. Available at: <http://dostoevskiy-lit.ru/dostoevskiy/bio/fon-bretcel-o-dostoevskom.htm> (in Russian).
10. Gorbulin A.A. To the medical history of F.M.Dostoevskiy. *Klinicheskaya meditsina*. 1986; (12): 126–130 (in Russian).

Received November 02, 2017

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:

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

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

ПРОСТАЯ АРИФМЕТИКА ТЕРАПИИ ХОБЛ

$$2 + 3 = 5 \text{ МИНУТ}$$

КОМПОНЕНТА

ДЕЙСТВИЯ

НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ⁶

Индакатерол

Гликопиррония бромид

Уменьшение обострений^{#, 4, 5}

Улучшение функции легких^{*, 1, 2}

Уменьшение симптомов^{***, 2, 3}



^{*} Увеличивает ОФВ₁ на 200 мл по сравнению с плацебо¹, на 80 мл больше по сравнению с титрогиприем², на 103 мл по сравнению с сальметеролом/флутиказоном³. ^{**} Достоверное уменьшение одышки на 125% по сравнению с титрогиприем¹, на 48% по сравнению с флутиказоном/сальметеролом². ³ Уменьшает количество всех обострений ХОБЛ на 14% больше по сравнению с титрогиприем¹, на 1% больше по сравнению с сальметеролом/флутиказоном².

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®. Гликопиррония бромид + индакатерол. Капсулы с сорбитолом для ингаляций, 50 мкг + 110 мкг. Регистрационный номер: ЛП-003386. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Длительная поддерживающая терапия нарушенной бронхиальной проводимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая симптомы и снижающая количество обострений. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду, индакатеролу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими другие бета-2-адреномиметики длительного действия или М-холинорецепторы длительного действия. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Рекомендуемая доза препарата Ультибро® Бризхалер® составляет 110 мкг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. Применение у пациентов с нарушением функции почек. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией ХБП, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Применению у пациентов с нарушениями функции печени. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не изучалось. Применение у пациентов старше 75 лет. Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 75 лет. **Способ применения.** Ингалятор препарата проводит ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно раньше. Следует проинформировать пациента о недостаточности применения более 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата пациента следует обучить правильной технике использования устройства для только для медицинских и фармацевтических работников, для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. **ИЗОБРАЖЕНИЕ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИЗОБРАЖЕНИЕМ РЕАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ.**

ингаляций. При отсутствии улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует выдыхать, а не сплюнуть. **ПРЕДОСТОРЖИЕНИЯ.** Препарат Ультибро® Бризхалер® не следует применять одновременно с другими длительно действующими агонистами бета-2-адренорецепторов или длительно действующими блокаторами М-холинорецепторов. Бронхиальная астма: не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета-2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанные с бронхиальной астмой. Препарат не предназначен для неотложной терапии: не следует применять в качестве средства неотложной терапии. Гиперчувствительность: в случае развития реакции гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Парadoxальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может приводить к развитию парadoxального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парadoxального бронхоспазма препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Антихолинэргические эффекты: обусловленные гликопирронием: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи. Сердечно-сосудистые и системные эффекты бета-2-адреномиметиков: подобно другим бета-2-адреномиметикам, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматики, изменениями на ЭКГ. Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией); у пациентов с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом; у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета-2-адреномиметиков. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек; у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Гипокалиемию при применении бета-2-адреномиметиков: бета-2-адреномиметики могут вызывать значимую гипокалиемию у некоторых пациентов, способную приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемию может потенцировать гликопирроний и одновременным лечением препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию наружной ритма сердца. Гипергликемию при применении бета-2-адреномиметиков: в клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Ультибро® Бризхалер®, чаще возникало клинически значимое изменение концентрации глюкозы в крови (4,9% по сравнению с плацебо (2,7%)). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. Пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют. Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; применение препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка. Влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности и другие исследования у животных не дают оснований полагать, что препарат может замедлять процесс родов вследствие релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Специальных исследований взаимодействия препарата Ультибро® Бризхалер® с другими лекарственными препаратами не проводили. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Ультибро® Бризхалер® основана на данных по возможным взаимодействиям каждого из его компонентов. Препарат Ультибро® Бризхалер® не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли) при отсутствии веских причин для их одновременного применения. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ультибро® Бризхалер® у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинить интервал QT. Препараты с известной способностью вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ могут повышать риск развития желудочковых аритмий. Одновременное применение препарата с симпатомиметиками может привести к потенцированию нежелательных явлений. Одновременное лечение провизорными мителгидинами, глюкокортикостероидами или некальциево-сберегающими диуретиками может усилить возможный гипотензивный эффект бета-2-адреномиметиков. Ингибирование ключевых факторов хиренса индакатеролом, СР3А4 и Р-гликопротеина не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинэргические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендовано. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гликопиррония с мителгидином или другими ингибиторами переноса органических катионов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Побочные реакции при применении препарата. Частые (≥ 1%, < 10%) и потенциально серьезные: гипертония и сахарный диабет, гиперчувствительность. Нечастые (≥ 0,1%, < 1%) и потенциально серьезные: глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. Очень частые (≥ 10%): инфекция верхних дыхательных путей. Частые (≥ 1%, < 10%): назальный ринит, инфекция мочевыводящих путей, синусит, ринит, головкружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, першение в горле, диспепсия, карес зубов, обструкция мочевыводящих путей, задержка мочи, лихорадка, боль в грудной клетке. Нечастые (≥ 0,1%, < 1%): бессонница, глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, парадоксальный бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроинтестивный кожный зуд/сыпь, скелетно-мышечная боль, мышечный спазм, боль в конечностях, миалгия, периферические отеки, усталость. Редкие (≥ 0,01%, < 0,1%): парестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек, дисфония.

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

