Редакционная колонка

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

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках 3-й номер журнала «Пульмонология» за 2018 г., посвященный актуальным проблемам респираторной медицины.

В передовой статье *Е.Д.Баздырева и соавт.* «Предоперационная подготовка пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной патологией легких к плановому коронарному шунтированию» показано, что при применении бронхолитического препарата тиотропий / олодатерол на фоне комплексной подготовки к оперативному лечению, включающей обучение методике продуктивного кашля и диафрагмальному дыханию с использованием дыхательного тренажера, значительно снижается риск развития кардиореспираторных осложнений.

Опубликованные в данном номере клинические рекомендации Европейского респираторного общества посвящены проблемам диагностики и лечения легочной патологии при дефиците альфа-1-антитрипсина (ААТ). Наследственный дефицит ААТ относится к орфанным болезням, однако является наиболее распространенным наследственным заболеванием взрослых, связанным с повышенным риском развития эмфиземы легких и патологии печени. ААТ относится к белкам острой фазы, и его количественное определение в сыворотке методом иммуноферментного анализа при обострении воспалительных заболеваний часто дает нормальные результаты. Поэтому случаи дефицита ААТ нередко остаются нераспознанными. У таких пациентов часто диагностируется хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или бронхиальная астма (БА). В связи с этим, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, следует исключать дефицит ААТ у всех больных с диагнозом ХОБЛ или БА с поздним началом. В клинических рекомендациях рассматриваются алгоритм постановки диагноза, основы генетического консультирования и, что особенно важно, – возможности современной терапии пациентов с дефицитом ААТ.

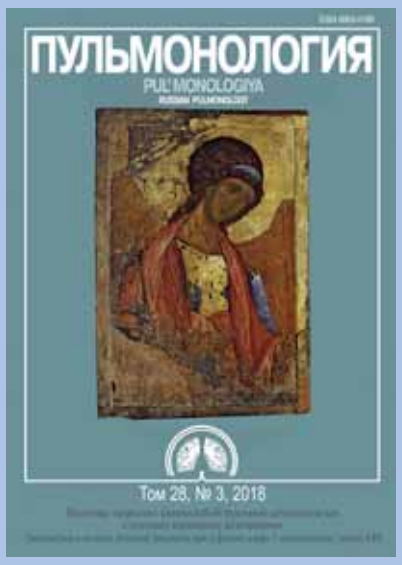
Большой интерес вызывает обзор *А.В.Будневского и соавт.* «Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина». В работе обсуждаются результаты исследований, целью которых явилась оценка влияния ожирения на течение и патогенез ХОБЛ. Приводятся данные об уровне мелатонина в крови и его взаимосвязи с течением заболевания, обсуждается вопрос о роли адипокинов (гормонов жировой ткани) – лептина и адипонектина, и их взаимодействии с мелатонином. Сделано заключение о позитивной роли эффектов адипокинов на системное воспаление. Предполагается, что мелатонин оказывает влияние на уровни адипонектина и лептина в крови. Благодаря этому, а также за счет антиоксидантных свойств мелатонина снижается уровень системного воспаления при ХОБЛ.

Внимание к оксидативному стрессу и состоянию оксидантных и антиоксидантных систем при легочной патологии вновь привлекается в работе *У.Р.Фархутдинова и соавт.* «Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией». Обнаружено снижение не только продукции активных форм кислорода, в т. ч. индуцированной, обусловливающей кислород-зависимую бактерицидность фагоцитов, которые, в свою очередь, могут являться патогенетическим фактором повреждения и хронического воспаления, но и общего антиоксидантного статуса.

В работе *Г.Л.Игнатовой* и *В.Н.Антонова* «Новые возможности контроля над обострениями хронической обструктивной болезни легких» приводится опыт использования комбинированного препарата 7%-го гипертонического раствора NaCl и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты в Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск). Помимо повышения мукоцилиарного клиренса продемонстрированы улучшение переносимости гипертонического раствора и противовоспалительное действие препарата благодаря электростатическому взаимодействию с медиаторами воспаления и антимикробными белками.

Надеемся, что новые публикации будут способствовать обогащению профессионального опыта читателей.

Зам. главного редактора *Н.А.Дидковский*



Илья Пророк. Первая половина XV века

Государственная Третьяковская галерея

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 – Чучвера Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Солдатова Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 27.07.2018
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

Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Помешкина С.А., Вегнер Е.А., Барбараш О.Л.
Предоперационная подготовка пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной патологией легких к плановому коронарному шунтированию 263

Клинические рекомендации

Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците альфа-1-антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества 273

Оригинальные исследования

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровничий В.И., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Никонова В.С., Красько О.В., Красовский С.А., Петрова Н.В., Чакова Н.Н., Новоселова О.Г., Будзинский Р.М.
Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом Московского региона и Республики Беларусь 296

Фархутдинов У.Р., Амирова Э.Ф., Фархутдинов Р.Р.
Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией 307

Бородулина Е.А., Черногаева Г.Ю., Гладунова Е.П., Бородулин Б.Е., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В, Тингаева В.Н., Абубакирова Л.Ф.
Неинвазивная вентиляция легких и ингаляционная небулайзерная терапия при интенсивной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких 313

Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.
Новые возможности контроля над обострениями хронической обструктивной болезни легких 318

Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., Крюков Е.В., Зайцев А.А.
Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа при идиопатическом легочном фиброзе 325

Попова Л.А., Шергина Е.А., Ловачева О.В., Шабалина И.Ю., Багдасарян Т.Р., Сидорова Н.Ф.
Изменения функционального статуса легких в ранний период эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных хроническим деструктивным туберкулезом 332

Обзоры

Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденко К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В.
Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации 341

Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С.
Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина 359

Новое о лекарственных препаратах

Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Визель А.А., Емельянов А.В., Жестков А.В., Зыков К.А., Кузубова Н.А., Прозорова Г.Г., ЧернякБ.А., Шапорова Н.Л., Шмелев Е.И.
Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества 368

Юбилеи

Наталья Григорьевна Астафьева. К 75-летию со дня рождения 381

Contents

Editorial

Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Slepynina Y.S., Pomeshkina S.A., Vegner E.A., Barbarash O.L.
Preoperative preparation of patients with coronary artery disease and comorbidity of chronic obstructive lung disease to scheduled coronary artery bypass graft surgery 263

Clinical guidelines

Diagnosis and treatment of pulmonarydisease in alfa-1-antitrypsin deficiency: a statement of European Respiratory Society 273

Original studies

Kondrat'yeva E.I., Voronkova A.Yu., Bobrovnichiy V.I., Sherman V.D., Zhekayte E.K., Nikonova V.S., Kras'ko O.V., Krasovskiy S.A., Petrova N.V., Chakova N.N., Novoselova O.G., Budzinskiy R.M.
Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic 296

Farkhutdinov U.R., Amirova E.F., Farkhutdinov R.R.
Reactive oxygen species generation and the total antioxidant status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia 307

Borodulina E.A., Chernogayeva G.Yu., Gladunova E.P., Borodulin B.E., Vdoushkina E.S., Povalyayeva L.V., Tingayeva V.N., Abubakirova L.F.
Noninvasive ventilation and inhalational nebulized therapy in the intensive care of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease 313

Ignatova G.L., Antonov V.N.
New possibilities to control acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease 318

Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu., Kryukov E.V., Zaytse A.A.
An informative value of impulse oscillonetry for detecting restrictive abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis 325

Popova L.A., Shergina E.A., Lovacheva O.V., Shabalina I.Yu., Bagdasaryan T.R., Sidorova N.F.
Change in lung function early after endoscopic bronchial valve placement in patients with chronic cavitary tuberculosis 332

Reviews

Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V.
Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation 341

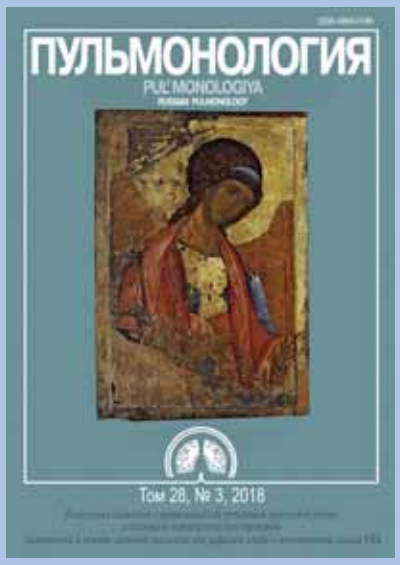
Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Shkatova Y.S.
A relationship between chronic obstructive pulmonary disease, obesity and melatonin level 359

Drug news

Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Vizel' A.A., Emel'yanov A.V., Zhestkov A.V., Zykov K.A., Kuzubova N.A., Prozorova G.G., ChernyakB.A., Shaporova N.L., Shmelev E.I.
Possibilities to prevent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using inhalational therapy. A Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society 368

Anniversaries

Natalya G. Astafyeva. To the 75th anniversary 381



The Prophet Elijah. The First Half of the 15th century
The State Tretyakov Gallery

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
ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4,
Moscow, 105077, Russia
Federal Pulmonology Research Institute,
Federal Medical and Biological Agency of Russia
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
http://journal.pulmonology.ru/pulm

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

Редакционная коллегия

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

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

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,
к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

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

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

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

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

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

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

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

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

Associate Editor – Dmitriy 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 Phthisiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthisiatrician, 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. Vizel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, 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. Dvoretskiy, 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-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

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

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

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

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

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

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

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 МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

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

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

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

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

Федосеев Глеб Борисович, д. м. н., член-корр. РАН, профессор кафедры госпитальной терапии имени М.В.Черноруцкого 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 Therapeutist 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.Chernorutskiy 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 клинико-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

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

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения 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 Academy of Russia, Honored Physician of Russia (Saratov, Russia)

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

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

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

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

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

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 Phthisiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasiliy 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)

УДК [616.12-089-06:616.24]-089.16

Предоперационная подготовка пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной патологией легких к плановому коронарному шунтированию

Е.Д.Баздырев, О.М.Поликутина, Ю.С.Слепынина, С.А.Помешкина, Е.А.Вегнер, О.Л.Барбараш

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

Информация об авторах

Баздырев Евгений Дмитриевич – д. 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

Помешкина Светлана Александровна – д. м. н., заведующая лабораторией реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (904) 964-55-04; e-mail: swetlana.sap2@mail.ru

Вегнер Елена Александровна – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (906) 978-45-80; e-mail: lena.vegner@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д. м. н., член-корреспондент 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

Целью исследования явилась оценка влияния различных схем преабилитации у пациентов с сочетанной патологией – ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на развитие кардиореспираторных осложнений в периоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ), проведенного в условиях искусственного кровообращения. **Материалы и методы**. Методом копи-пар сформированы 2 группы пациентов с ИБС и сопутствующей ХОБЛ, у которых планировалось проведение КШ. Критерием оценки различия являлся прием тиотропия / олодатерола (ТИО / ОЛО) как одного из компонентов преабилитации. В ходе исследования проведен анализ развития кардиореспираторных осложнений, основанный на оценке применяемых схем преабилитации. **Результаты**. У пациентов с ХОБЛ, получавших ТИО / ОЛО как компонент подготовки в течение 12,4 ± 5,4 дня до КШ, продемонстрирована положительная динамика клинико-инструментальных параметров, характеризующих тяжесть течения ХОБЛ, уже до проведения хирургической реваскуляризации миокарда. Риск развития как сердечно-сосудистых, так и респираторных осложнений оказался выше у пациентов, не получавших бронхолитическую терапию на протяжении стационарного периода.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, коронарное шунтирование, тиотропий / олодатерол, осложнения коронарного шунтирования, реабилитация.

Для цитирования: Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Помешкина С.А., Вегнер Е.А., Барбараш О.Л. Предоперационная подготовка пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной патологией легких к плановому коронарному шунтированию. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 263–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-263-271

Preoperative preparation of patients with coronary artery disease and comorbidity of chronic obstructive lung disease to scheduled coronary artery bypass graft surgery

Evgeniy D. Bazdyrev, Ol'ga M. Polikutina, Yuliya S. Slepynina, Svetlana A. Pomeshkina, Elena A. Vegner, Ol'ga L. Barbarash

Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases: Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russia

Author information

Evgeniy D. Bazdyrev, Doctor of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Neurovascular Pathology, Federal Research Institute of Complex Issues of 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 Issues of 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 Issues of Cardiovascular Diseases; tel.: (905) 962-59-54; e-mail: Yulia42@rambler.ru

Svetlana A. Pomeshkina, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Rehabilitation, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases; tel.: (904) 964-55-04; e-mail: swetlana.sap2@mail.ru

Elena A. Vegner, Resident Physician, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases; tel.: (906) 978-45-80; e-mail: lena.vegner@mail.ru

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

Abstract

We **aimed** to assess an impact of different prehabilitation schemes on a risk of postoperative cardiorespiratory complications after coronary artery bypass graft surgery (CABG) in patients with coronary artery disease (CAD) and comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods**. Two groups of patients with CAD and comorbid COPD who were planned for CABG were recruited in the study using the pairwise testing. A criterion of difference was the treatment with tiotropium/olodaterol (Tio/Olo) as one of prehabilitation components. An occurrence of postoperative cardiorespiratory complications was analyzed according to prehabilitation schemes used. **Results**. The patients with CAD + COPD treated with Tio/Olo during 12.4 ± 5.4 days prior to CABG surgery demonstrated improvement in clinical and laboratory parameters characterizing the severity of COPD just before surgical coronary revascularization. A risk of postoperative cardiovascular and respiratory complications was higher in patients not receiving bronchodilator therapy before the surgery.

Key words: coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery bypass grafting, tiotropium/olodaterol, complications of coronary artery bypass grafting, rehabilitation, prehabilitation.

For citation: Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Pomeshkina S.A., Vegner E.A., Barbarash O.L. Preoperative preparation of patients with coronary artery disease and comorbidity of chronic obstructive lung disease to scheduled coronary artery bypass graft surgery. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 263–271 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-263-271

Важной составляющей эффективности реваскуляризации миокарда является снижение риска развития осложнений в послеоперационном периоде. Преморбидный фон пациента, а именно – сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), оказывает негативное влияние на исходы хирургического вмешательства. Данный факт не только нашел отражение в ранее выполненных исследованиях [1–4], но и продемонстрирован по данным работ, проведенных на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» [5, 6].

Вопрос о подготовке бронхолегочной системы у пациентов, готовящихся к коронарному шунтированию (КШ), впервые представлен в отечественных рекомендациях «Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика» (2016) [7]. В данных рекомендациях введено такое понятие, как преабилитация. В настоящее время понятие «преабилитация» – недостаточно признанное явление и пока не укладывается в четко заданные рамки классического определения этапов реабилитации. Целью преабилитации является не только ознакомление пациента со всеми этапами хирургического лечения, а также с тем, какие неудобства и неприятные явления он будет испытывать, но и обучение приемам правильного на тот момент дыхания и отхаркивания. Кроме этого, в рамках преабилитации проводится обучение разным методам дыхания с целью тренировки определенных групп мышц, участвующих в том или ином виде или фазе дыхания [7]. К сожалению, отсутствуют рекомендации по подготовке, ведению и реабилитации пациентов с коморбидной патологией сердца (ишемическая болезнь сердца (ИБС) и легких (ХОБЛ, бронхиальная астма)), несмотря на то, что именно у лиц данной категории отмечается высокий риск послеоперационных кардиальных и респираторных осложнений. Существуют лишь единичные исследования, посвященные этой важной проблеме. При этом следует признать, что отдаленные результаты КШ во многом определяются эффективностью преабилитации и восстановительного лечения [8–11].

Цель данного исследования заключалась в оценке влияния различных схем преабилитации у пациентов с сочетанной патологией (ИБС + ХОБЛ) на развитие кардиореспираторных осложнений в периоперационном периоде КШ, проведенного в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований Сибирского отделения Российской академии наук. В исследование включены пациенты (n = 72) с сочетанной патологией (ИБС + ХОБЛ), которым планировалось проведение КШ в условиях ИК. Протокол исследования от 20.06.11 № 30 был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. С учетом того, что больные основной группы были включены в 2011 г., а лица, получающие бронхолитическую терапию как компонент предоперационной подготовки, – в 2017 г., для формирования выборки использован метод «копи-пара», в основе которого лежит способ уравновешивания анализируемых групп путем парных сочетаний, т. е. подбор для каждой единицы наблюдения исследуемой группы копи-пары по одному или нескольким признакам. В результате сформированы 2 группы пациентов с сочетанной ИБС и ХОБЛ; отличительным критерием данных групп явился способ предоперационной подготовки (применение бронхолитической терапии).

Учитывая особенности формирования выборки, пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим параметрам (табл. 1), данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и основным результатам исследования респираторной функции легких (табл. 2). Всем больным диагноз ХОБЛ установлен в предоперационном периоде, ранее базисную терапию пациенты не получали. Различий в приеме основных групп препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии не отмечено. На амбулаторном этапе больные получали статины (1-я группа – 23 (63,9 %); 2-я группа – 24 (66,7 %)), дезагреганты (28 (77,8 %) и 29 (80,6 %) соответственно), антикоагулянты (5 (13,9 %) и 6 (16,7 %), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (25 (69,4 %) и 23 (63,9 %)), сартаны (5 (13,9 %) и 7 (19,4 %), β-блокаторы (12 (33,3 %) и 10 (27,8 %)), диуретики (4 (11,1 %) и 7 (19,4 %)), нитраты (4 (11,1 %) и 2 (5,6 %)),

антиаритмические препараты (8 (22,2 %) и 7 (19,4 %) соответственно).

На протяжении всего срока стационарного лечения все пациенты обучались приемам продуктивного кашля и диафрагмального дыхания, им давались рекомендации по проведению «прямого кашля» или альтернативной методике «шумный выдох» (хаффинг)*. Наряду с этим ежедневно проводилась тренировка дыхательных мышц с применением различных комплексов статических упражнений и использованием дыхательного тренажера.

В ходе данного исследования использовался дыхательный тренажер «Альдомед» (ЗАО «Альдомед», Россия). Использование дыхательного тренажера осуществлялось через 2–3 ч после принятия пищи в проветренном помещении. Процедуры проводились ежедневно по 10 мин в среднем 2–3 раза, у ряда пациентов – до 5 раз в день.

В качестве предоперационной подготовки у пациентов 2-й группы применялся бронхолитический препарат длительного действия Спиолото Респимат (тиотропия бромида моногидрат / олодатерола гидрохлорид (ТИО / ОЛО)) (Берингер Ингельхайм, Австрия). Пациенты ежедневно получали рекомендованные производителем 2 дозы 1 раз в сутки на протяжении 12,4 ± 5,4 дня до КШ.

Таблица 1
Клинико-анамнестические характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от проведения преабилитации тиотропия бромида моногидратом / олодатерола гидрохлоридом
Table 1
Clinical characteristics of patients with coronary artery disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease according to prehabilitation scheme

Показатель#	Пациенты с ХОБЛ	
	1-я группа (без лечения ТИО / ОЛО)	2-я группа (получающие лечение ТИО / ОЛО)
Число пациентов, *n* (%)	36 (50)	36 (50)
Средний возраст, годы, *Me* (Lq; Uq)	62,0 (57,0; 65,0)	63,0 (56,0; 66,0)
Мужчины, *n* (%)	27 (75,0)	27 (75,0)
ИМТ, кг / м^2; *Me* (Lq; Uq)	28,4 (24,2; 30,3)	29,7 (25,0; 31,4)
Отягощенный пылевой анамнез, *n* (%)	8 (22,2)	8 (22,2)
Длительность пылевого загрязнения, годы, *Me* (Lq; Uq)	28,4 (11,0; 32,5)	29,0 (12,5; 35,0)
АГ, *n* (%)	34 (94,4)	34 (94,4)
Длительность АГ, годы, *Me* (Lq; Uq)	12,5 (4,5; 16,0)	11,0 (3,0; 17,0)
ФК стенокардии; *Me* (Lq; Uq)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)
Длительность стенокардии, годы, *Me* (Lq; Uq)	4,5 (1,0; 9,0)	4,0 (2,0; 10,0)
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, *n* (%)	20 (55,6)	20 (55,6)
Нарушения ритма сердца, *n* (%)	12 (33,3)	12 (33,3)
ФК хронической сердечной недостаточности, *Me* (Lq; Uq)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)
Наличие СД 2-го типа в анамнезе, *n* (%)	14 (38,9)	14 (38,9)
Длительность СД 2-го типа, годы, *Me* (Lq; Uq)	4,0 (1,0; 6,0)	5,0 (0,5; 8,0)
Перенесенное ОНМК в анамнезе, *n* (%)	3 (8,3)	3 (8,3)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТИО / ОЛО – тиотропия бромида моногидрат / олодатерола гидрохлорид; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; # – $p \geq 0,05$.
Notes. #, $p \geq 0,05$.

Таблица 2
Показатели эхокардиографии, спирометрии, бодиплетизмографии, трансфер-фактора для оксида углерода пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких до проведения преабилитации перед коронарным шунтированием (M ± SD)
Table 2
Parameters of echocardiography, spirometry, body plethysmography, and transfer-factor for carbon monoxide in patients with coronary artery disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease before presurgery prehabilitation (M ± SD)

Показатель#	Пациенты с ХОБЛ	
	1-я группа (без лечения ТИО / ОЛО)	2-я группа (получающие лечение ТИО / ОЛО)
Число пациентов, *n* (%)	36 (50)	36 (50)
КДР ЛЖ, см	5,78 ± 0,51	5,61 ± 0,23
КСР ЛЖ, см	4,18 ± 0,76	3,94 ± 0,22
КДО ЛЖ, мл	163,1 ± 23,5	159,8 ± 14,6
КСО ЛЖ, мл	81,8 ± 18,9	74,6 ± 7,9
КДР ЛЖ, см	5,78 ± 0,51	5,61 ± 0,23
КСР ЛЖ, см	4,18 ± 0,76	3,94 ± 0,22
КДО ЛЖ, мл	163,1 ± 23,5	159,8 ± 14,6
КСО ЛЖ, мл	81,8 ± 18,9	74,6 ± 7,9
ФВ, %	68,1 ± 9,2	66,3 ± 3,4
$ДЛА_{ср.}$, мм рт. ст.	19,4 ± 10,7	20,0 ± 6,1
ФЖЕЛ, $\%_{долж.}$	78,4 ± 9,4	79,1 ± 9,5
$ОФВ_1$, л	1,81 ± 0,57	1,77 ± 0,16
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	62,1 ± 9,62	61,1 ± 6,59
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	58,77 ± 6,66	55,52 ± 8,53
ЖЕЛ, $\%_{долж.}$	81,4 ± 18,24	80,7 ± 10,98
ВГО, $\%_{долж.}$	136,7 ± 15,86	137,9 ± 16,23
ОЕЛ, $\%_{долж.}$	106,3 ± 7,61	108,4 ± 6,80
ООЛ, $\%_{долж.}$	155,8 ± 18,41	154,9 ± 17,12
$ДСЛ_{кор.}$, $\%_{долж.}$	70,2 ± 6,62	68,9 ± 8,09

Примечание: ТИО / ОЛО – тиотропия бромида моногидрат / олодатерола гидрохлорид; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; $ДЛА_{ср.}$ – среднее давление в легочной артерии; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; $ДСЛ_{кор.}$ – диффузионная способность легких, корригированная по уровню гемоглобина; # – $p \geq 0,05$.
Notes. #, $p \geq 0,05$.

* Малявин А.Г., Бабак С.Л., Горбунова М.В. Современная респираторная физиотерапия нарушений миоцилиарного клиренса: методические рекомендации. М.; 2016.

У всех пациентов был определен клинический индекс респираторных симптомов [12]. Данный кумулятивный индекс представлял собой сумму баллов основных клинических симптомов (одышка, кашель, количество выделяемой мокроты, хрипы, ночное удушье), оцениваемых по 4-балльной шкале. Кроме этого, проводилась оценка степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья с использованием оценочного теста по ХОБЛ (COPD *Assessment Test* (CAT)). Степень выраженности одышки оценивалась по модифицированной шкале одышки (*Modified Medical Research Council* (mMRC)), толерантность к физической нагрузке – с применением 6-минутного шагового теста (6-МШТ).

Всем пациентам проведено КШ в условиях нормотермического ИК с гемодилюцией на уровне гематокрита 25–30 %. В среднем по группе длительность ИК составила 76,9 ± 3,09 мин, количество дистальных анастомозов – 2,6 ± 0,5, наложенных шунтов – 2,59 ± 0,46. Длительность искусственной вентиляции легких после операции составила 613,1 ± 196,7 мин. Гепаринизация проводилась в дозе 3 мг / кг массы тела с достижением целевого уровня активированного времени свертывания крови 400 с. Перфузионный индекс поддерживался в диапазоне 2,5–2,7 л / мин / м^2. Для первичного объема заполнения контура ИК применялись сбалансированные кристаллоиды, 6%-ный раствор гидроксиэтилированного крахмала, маннитол и бикарбонат натрия, объем первичного заполнения контура ИК составил 1 200 мл. С целью защиты миокарда проводилась кровяная холодовая кардиоплегия (соотношение объемов крови и кристаллоидного компонента – 4 : 1). Доставка охлажденного (4–7 °C) кардиоплегического раствора к миокарду проводилась антеградно (давление ⩽ 130–150 мм рт. ст. или 90–100 *torr*) с интервалом 15–20 мин.

При исследовании респираторной системы проводились спирометрия, бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких (ДСЛ). В ходе проведения исследования определялись и оценивались постбронходилатационные значения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), индекса Тиффно ($ОФВ_1$ / ФЖЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), внутригрудного объема (ВГО), остаточного объема легких (ООЛ) и ДСЛ, корригированная по уровню гемоглобина ($ДСЛ_{кор.}$).

Все исследования респираторной функции легких проводились на бодиплетизмографе *EliteDl-220v* (*MedicalGraphicsCorporation*, США) в соответствии с критериями преемственности и воспроизводимости Американского торакального общества. Интерпретация результатов осуществлялась на основании отклонений полученных величин от должных значений.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели были представлены в виде средних значений (*M*) и стандартного отклонения (*SD*), медианы (*Me*) и межквартильного расстояния (25; 75 %) (*Me* (Lq; Uq)). Качественные показатели представлены в виде частот (*n* (%)), различия оценивались с использованием критерия χ^2 Пирсона. Анализ различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков осуществлялся с помощью критерия Манна–Уитни и Уилкоксона. Различия средних считались статистически значимыми при $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

После проведенного курса подготовки к КШ за 1 день до планируемого хирургического вмешательства пациентам были повторно проведены клинико-инструментальные исследования для оценки состояния кардиореспираторной системы в динамике. Необходимо отметить, что за указанный период нарушения ритма, прогрессирования ИБС не отмечено. Статистически значимых различий в частоте сердечных сокращений и показателей ЭхоКГ у пациентов обеих групп не наблюдалось.

Перед КШ статистически значимой динамики изменения клинического индекса респираторных симптомов, степени выраженности одышки по mMRC, степени влияния ХОБЛ на состояние пациента, а также изменения теста 6-МШТ у пациентов, не получавших ТИО / ОЛО (1-я группа), не установлено (табл. 3). Кроме того, отсутствовали статистически значимые изменения в параметрах дыхания.

Установлено, что у пациентов, получавших ТИО / ОЛО, наблюдалась положительная динамика данных показателей (см. табл. 3). Так, у лиц 2-й группы отмечено снижение на 0,48 балла индекса респираторных симптомов, на 0,5 балла уменьшилась выраженность одышки, оцененной при помощи модифицированной шкалы одышки mMRC. В связи с этим закономерно наблюдалось снижение ⩽ 2 раза степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья, оцененного при помощи опросника CAT, и увеличение на 33,6 м дистанции при выполнении 6-МШТ.

При анализе межгруппового сравнения клинических параметров после проведения преабилитации до КШ у больных ХОБЛ показана следующая закономерность: выраженность одышки по шкале mMRC, степень влияния ХОБЛ на состояние здоровья по данным CAT были уменьшены в сравнении со значениями до проведения преабилитации у лиц, получавших ТИО / ОЛО. Кроме этого, у данных пациентов установлен бóльший показатель пройденной дистанции при проведении 6-МШТ. Статистически значимых различий по уровню клинического индекса респираторных симптомов среди анализируемых групп не наблюдалось.

Среди параметров дыхания при проведении в динамике исследования респираторной системы у пациентов, получавших в качестве компонента преабилитации бронхолическую терапию (2-я группа),

Пульмонология. 2018; 28 (3): 263–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-263-271

наблюдалась статистически значимая положительная динамика лишь показателей ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, измеренных как в абсолютном значении, так и в процентах от должного. Изменений по остальным параметрам, характеризующим респираторную функцию легких, во 2-й группе не отмечено, однако наблюдались межгрупповые статистически значимые различия параметров дыхания, оцененные в предоперационном периоде после проведения преабилитации. Так, выявлено увеличение на 10 % ФЖЕЛ, на 17 % (0,3 л) – $ОФВ_1$; также у получавших ТИО / ОЛО на 7,4 % увеличился показатель ЖЕЛ.

Таким образом, при включении в программу подготовки к КШ фиксированной комбинации ТИО / ОЛО у пациентов с сочетанной патологией (ИБС + ХОБЛ) улучшаются не только клинические проявления ХОБЛ, но и функция легких.

В послеоперационном периоде в 31 (43,05 %) случае наблюдалось развитие сердечно-сосудистых и в 42 (58,3 %) – бронхолегочных осложнений. При анализе структуры кардиальных осложнений (табл. 4) превалирующим видом осложнений было развитие нарушения ритма и острой декомпенсации сердечной недостаточности. Необходимо отметить, что различий между группами по частоте развития перечисленных осложнений не установлено, однако имелись различия по суммарному их количеству и большей частоте у пациентов, не получавших ТИО / ОЛО (1-я группа), – 20 (55,5 %) *vs* 11 (30,5 %) ($p = 0,035$).

При анализе развития респираторных осложнений (табл. 5) с учетом суммарного их количества отмечено больше у пациентов, не получавших на предоперационном этапе базисного лечения ХОБЛ (1-я группа). Различий по основным респираторным осложнениям в анализируемых группах не выявлено, за исключением развития обострения ХОБЛ. Для коррекции осложнений не только была усилена бронхолитическая терапия, но и назначены

Таблица 3

Динамика клинических данных и параметров дыхания у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от проведения преабилитации перед коронарным шунтированием (M ± SD)

Table 3

Preoperative change in general clinical and respiratory parameters before coronary artery bypass graft surgery in patients with coronary artery disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease according to prehabilitation scheme (M ± SD)

Показатель	Пациенты с ХОБЛ				*p*
	1-я группа (без лечения ТИО / ОЛО)		2-я группа (получающие лечение ТИО / ОЛО)		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
	1	2	3	4	
Число пациентов, *n* (%)	36 (50)		36 (50)		
Клинический индекс респираторных симптомов, баллы	6,44 ± 1,69	6,16 ± 1,55	6,48 ± 0,87	6,0 ± 0,7	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0009$ $p_{2-4} \geq 0,05$
Одышка по шкале mMRC, баллы	1,5 ± 0,5	1,50 ± 0,51	1,48 ± 0,50	1,0 ± 0,1	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,00009$ $p_{2-4} = 0,0001$
CAT, баллы	17,33 ± 2,21	16,72 ± 2,28	17,44 ± 2,70	9,93 ± 2,47	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0001$ $p_{2-4}4 = 0,0001$
6-МШТ, м	332,50 ± 82,43	340,20 ± 66,21	328,48 ± 84,00	362,1 ± 58,5	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,034$
ФЖЕЛ, $\%_{долж.}$	78,4 ± 9,4	75,20 ± 8,61	79,1 ± 9,5	83,60 ± 16,61	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0024$ $p_{2-4} = 0,0001$
$ОФВ_1$, л	1,81 ± 0,57	1,79 ± 0,61	1,77 ± 0,16	2,09 ± 0,20	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	62,10 ± 9,62	62,30 ± 9,48	61,10 ± 6,59	75,70 ± 5,67	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0009$ $p_{2-4} = 0,0001$
ЖЕЛ, $\%_{долж.}$	81,40 ± 18,24	79,20 ± 8,63	80,70 ± 10,98	85,60 ± 6,71	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} = 0,0024$ $p_{2-4}4 = 0,001$
$ДСЛ_{кор.}$, $\%_{долж.}$	70,20 ± 6,62	68,4 ± 6,6	68,90 ± 8,09	69,20 ± 5,61	$p_{1-2} \geq 0,05$ $p_{3-4} \geq 0,05$ $p_{2-4} = 0,001$

Примечание: ТИО / ОЛО – тиотропия бромида моногидрат / олодатерола гидрохлорид; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; CAT (COPD *Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; $ДСЛ_{кор.}$ – диффузионная способность легких, корригированная по уровню гемоглобина.

Таблица 4
Структура кардиологических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от проведения преабилитации после коронарного шунтирования; n (%)
Table 4
Cardiovascular complications after coronary artery bypass graft surgery in patients with coronary artery disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease according to prehabilitation scheme; n (%)

Показатель	Пациенты с ХОБЛ		*p*
	1-я группа (без лечения ТИО / ОЛО)	2-я группа (получающие лечение ТИО / ОЛО)	
Число пациентов, *n* (%)	36 (50)	36 (50)	
Осложнения:			
общее число кардиальных осложнений	20 (55,5)	11 (30,5)	0,035
инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*	0	0	≥ 0,05
пароксизм / персистирующая форма фибрилляции предсердий	11 (30,5)	6 (16,7)	≥ 0,05
острая декомпенсация сердечной недостаточности	9 (25,0)	5 (13,9)	≥ 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТИО / ОЛО – тиотропия бромида моногидрат / олодатерола гидрохлорид.

системные или ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) и проведена антибактериальная терапия (АБТ).

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде у лиц, не получавших ТИО / ОЛО, отмечено большее число кардиореспираторных осложнений в сравнении с получавшими бронхолитическую терапию.

По результатам настоящего исследования продемонстрировано, что отсутствие базисной терапии ХОБЛ перед выполнением КШ в условиях ИК сопряжено с развитием большего суммарного числа кардиореспираторных осложнений и обострений ХОБЛ в раннем послеоперационном периоде.

Бесспорно, управление рисками развития осложнений после реваскуляризации миокарда, особенно у пациентов с ХОБЛ, является важной проблемой. В настоящей работе использовался комплекс мероприятий, включающий обучение пациентов методике продуктивного кашля, правильной экспекторации мокроты, диафрагмальному дыханию, ежедневные тренировки дыхательных мышц с помощью различных комплексов статических упражнений и дыхательного тренажера «Альдомед», а также включение в преабилитацию фиксированной комбинации бронхолитической терапии (ТИО / ОЛО).

Включение в программу преабилитации пациентов, готовящихся к КШ, ТИО / ОЛО обусловлено рядом факторов. Выбор именно такой комбинации бронхолитических препаратов перед монотерапией объясняется тем, что при введении ее в схему терапии повышается эффективность лечения, снижается риск побочных эффектов и оказывается большее влияние на $ОФВ_1$ по сравнению с таковым каждого из препаратов в отдельности (уровень доказательности В) [13]. В отношении действия препаратов закономерное преимущество отдается длительно действующим бронходилататорам (уровень доказательности В) [13, 14]. Кроме этого, важен также способ доставки лекарственного вещества, т. е. тип применяемого устройства (ингалятора). Применение способа доставки (Респимат) не сопряжено с проблемами координации вдоха, т. к. для пациентов с ХОБЛ характерны наличие необратимой обструкции и низкая скорость потока на вдохе. Кроме этого, по результатам ряда исследований показано, что при использовании порошкового ингалятора отложение порошка происходит больше в центральных, а не в терминальных бронхах, поражение которых характерно для пациентов с ХОБЛ [15]. Согласно результатам многих международных клинических исследований (TONADO-1 и -2, TORRACTO, VIVACITO, MORACTO, OTEMTO-1 и -2, ENERGITO), продемонстрированы отличные клинические эффекты ТИО / ОЛО в виде хорошей бронходилатации (увеличение $ОФВ_1$), уменьшения гиперинфляции (уве-

Таблица 5
Структура респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от проведения преабилитации в госпитальном периоде после коронарного шунтирования; n (%)
Table 5
In-hospital respiratory complications after coronary artery bypass graft surgery in patients with coronary artery disease and comorbid chronic obstructive pulmonary disease according to prehabilitation scheme; n (%)

Показатель	Пациенты с ХОБЛ		*p*
	1-я группа (без лечения ТИО / ОЛО)	2-я группа (получающие лечение ТИО / ОЛО)	
Число пациентов, *n* (%)	36 (50)	36 (50)	
Осложнения:			
общее число респираторных осложнений	34 (94,4)	15 (41,7)	0,0001
госпитальная пневмония, при которой потребовалось назначение АБТ	2 (5,6)	2 (5,6)	≥ 0,05
плеврит, при котором потребовалось назначение АБТ	3 (8,3)	1 (2,8)	≥ 0,05
пневмоторакс (включая сегментарный коллапс и ателектаз легких)	1 (2,8)	0 (0,0)	≥ 0,05
медиастинит и инфекция грудины	0	0	≥ 0,05
обострение ХОБЛ, при котором потребовалась коррекция лечения бронхолитическими препаратами, ГКС и АБТ	23 (63,9)	10 (27,8)	0,003
прогрессирование дыхательной недостаточности	5 (13,9)	2 (5,6)	≥ 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТИО / ОЛО – тиотропия бромида моногидрат / олодатерола гидрохлорид; ГКС – глюкокортикостероиды; АБТ – антибактериальная терапия.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 263–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-263-271

личение емкости вдоха, снижение ВГО и ООЛ), увеличения толерантности к физической нагрузке (времени), улучшения качества жизни, предупреждения прогрессирования заболевания, снижения количества обострений и смертности [16–22].

По данным настоящего исследования, основанного на оценке эффекта использования фиксированной комбинации ТИО / ОЛО в течение 12,4 ± 5,4 дня предоперационного периода, показано снижение выраженности респираторных симптомов и одышки, что закономерно нашло отражение и в снижении степени влияния ХОБЛ на состояние пациента (по данным опросника CAT).

Кроме позитивного влияния ТИО / ОЛО на клинические проявления, регистрировалась положительная динамика в виде увеличения ФЖЕЛ, ЖЕЛ и $ОФВ_1$. Подобная динамика у пациентов с ХОБЛ описана также в рамках многоцентровых клинических исследований TONADO-1, TONADO-2 [21] и VIVACITO [22].

В ходе настоящего исследования установлено, что при приеме фиксированной комбинации в течение 12,4 ± 5,4 дня увеличился показатель $ОФВ_1$ в среднем на 0,32 л от исходного уровня, однако не отмечено влияния на уровень объемных показателей (ООЛ, ВГО). Не найдено также аналогичных результатов, вероятно, из-за малых сроков приема данного препарата (12,4 дня *vs* 42,0 дня в международных протоколах); кроме этого, исследование респираторной системы осуществлялось до приема ТИО / ОЛО.

Согласно мнению экспертов, одним из критериев оценки положительной эффективности препаратов для лечения ХОБЛ в клинических исследованиях принято считать увеличение $ОФВ_1$. Увеличение его на 5–10 % от исходного значения или минимально значимое различие должны составлять 100–140 мл [23]. В ходе данного исследования прием ТИО / ОЛО сопровождался увеличением $ОФВ_1$ на 22,7 %; отмечено в 2,3 раза (на 320 мл) большее его значение, чем минимально значимое отличие от исходного.

Необходимо отметить, что в послеоперационном периоде различий между группами по частоте развития отдельных видов осложнений, кроме развития обострения ХОБЛ, не установлено, но данные группы различались по их суммарному количеству, большей частоте развития у пациентов, не получавших ТИО / ОЛО. У больных, не получавших комбинированную бронхолитическую терапию, в послеоперационном периоде выявлен больший риск развития обострения ХОБЛ, при котором потребовались не только усиление терапии, но и назначение ГКС и АБТ.

Заключение

Таким образом, при тренировке дыхательных мышц, применении дыхательного тренажера и введении в предоперационную подготовку и послеоперационный период ТИО / ОЛО снижается риск развития кардиореспираторных осложнений. При проведении активных мероприятий, направленных на подготовку дыхательных путей к плановому проведению КШ у пациентов данной категории, снижается риск развития кардиореспираторных осложнений.

У пациентов с ХОБЛ, получавших ТИО / ОЛО как компонент преабилитации, продемонстрирована положительная динамика клинико-инструментальных параметров, характеризующих тяжесть течения ХОБЛ, уже до проведения КШ. Необходимо отметить, что риск развития как сердечно-сосудистых, так и респираторных осложнений оказался выше у пациентов, не получавших ТИО / ОЛО на протяжении стационарного периода.

Конфликт интересов
Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. 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 (82)): 65–69.
2. 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): 319–326. DOI: 10.1093/icvts/ivt149.
3. 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.
4. Cingoz F., Oz B.S., Arslan G. et al. Is chronic obstructive pulmonary disease a risk factor for epistaxis after coronary artery bypass graft surgery? *Cardiovasc. J. Afr.* 2014; 25 (6): 279–281. DOI: 10.5830/CVJA-2014-061.
5. Баздырев Е.Д. Дисфункция респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового проведения коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 6 (2): 65–78.
6. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А. и др. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21 (2): 85–97.
7. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016; 7 (3–4): 5–71. Доступно на: *http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rekom-koron-shunt-2016.pdf* [Дата обращения 22.04.18].
8. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Медресова А.Т., Казановская С.Н. Использование неинвазивной вентиляции легких для профилактики клинически значимых легочных осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. *Креативная кардиология*. 2014; (1): 37–47. Доступно на: *https://*

cardiology-journal.com/catalog/web/viewer.php [Дата обращения 22.04.18].
9. Помешкина С.А., Боровик И.В., Крикунова З.П. и др. Эффективность ранней физической реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2012; 110 (3): 37–40.
10. Wibmer T., Rüdiger S., Heitner C. et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Respir. Care*. 2014; 59 (5): 699–708. DOI: 10.4187/respcare.02668.
11. Guner S.I., Korkmaz F.D. Investigation of the effects of chest physiotherapy in different positions on the heart and the respiratory system after coronary artery bypass surgery. *Toxicol. Ind. Health*. 2015; 31 (7): 630–637. DOI: 10.1177/0748233713480210.
12. Шмелев Е.И., Куклина Г.М. Коррекция бронхообструктивного синдрома у больных туберкулезом легких. *Медицинский совет*. 2013; (3): 20–24. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-20-24.
13. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации. 2016. Доступно на: *http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/* [Дата обращения 22.04.17].
14. 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.
15. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011). Пер. с англ. М.: РРО; 2012.
16. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: a review in COPD. *Drugs*. 2016; 76 (1): 135–146. DOI: 10.1007/s40265-015-0527-2.
17. ZuWallack R., Allen L., Hernandez G. et al. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1133–1144. DOI: 10.2147/COPD.S72482.
18. Ferguson G.T., Fležar M., Korn S. et al. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther.* 2015; 32 (6): 523–536. DOI: 10.1007/s12325-015-0218-0.
19. Koch A., Pizzichini E., Hamilton A. et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 697–714. DOI: 10.2147/COPD. S62502.
20. 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.
21. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med*. 2015; 109 (10): 1312–1319. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
22. 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.
23. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J*. 2008; 31 (2): 416–469. DOI: 10.1183/09031936.00099306.

Поступила 13.10.17

References

1. Arutyunyan L.A., Nelayev V.S., Mashkin A.M. et al. Biomarkers of risk of fatal and non-fatal complications after surgical coronary revascularisation. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. 2015; 16 (2-1 (82)): 65–69 (in Russian).
2. 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): 319–326. DOI: 10.1093/icvts/ivt149.
3. 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.
4. Cingoz F., Oz B.S., Arslan G. et al. Is chronic obstructive pulmonary disease a risk factor for epistaxis after coronary artery bypass graft surgery? *Cardiovasc. J. Afr.* 2014; 25 (6): 279–281. DOI: 10.5830/CVJA-2014-061.
5. Bazdyrev E.D. Respiraotry abnormalities in patients with ischaemic heart disease after the planned coronary artery bypass surgery. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2017; 6 (2): 65–78 (in Russian).
6. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A. et al. Postoperative cardiorespiratory complications in patients with coronary artery disease after the planned coronary artery bypass surgery: a relationship with lung function. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017; 21 (2): 85–97 (in Russian).
7. Bokeriya L.A., Aronov D.M. et al. Coronary artery bypass surgery in patients with coronary artery disease: rehabilitation and secondary prevention. Russian Clinical Guideline. *KardioSomatika*. 2016; 7 (3-4): 5–71. Available at: *http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rekom-koron-shunt-2016.pdf* [Accessed April 22, 2018] (in Russian).
8. Bokeriya L.A., Golukhova E.Z., Medresova A.T., and Kazanovskaya S.N. Noninvasive ventilation for prevention of clinically significant pulmonary complications at early post-surgery period after cardiovascular surgery. *Kreativnaya kardiologiya*. 2014; (1): 37–47. A*vailable at: https://cardiology-journal.com/catalog/web/viewer.php* [Accessed April 22, 2018] (in Russian).
9. Pomeshkina S.A., Borovik I.V., Krikunova Z.P. et al. Efficacy of early physical rehabilitation of patients underwent coronary artery bypass surgery. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk). 2012; 110 (3): 37–40 (in Russian).
10. Wibmer T., Rüdiger S., Heitner C. et al. Effects of nasal positive expiratory pressure on dynamic hyperinflation and 6-minute walk test in patients with COPD. *Respir. Care*. 2014; 59 (5): 699–708. DOI: 10.4187/respcare.02668.
11. Guner S.I., Korkmaz F.D. Investigation of the effects of chest physiotherapy in different positions on the heart and the respiratory system after coronary artery bypass surgery. *Toxicol. Ind. Health*. 2015; 31 (7): 630–637. DOI: 10.1177/0748233713480210.
12. Shmelev E.I., Kuklina G.M. Correction of broncho-obstructive syndrome in patients with pulmonary tuberculosis.

Meditsinskiy Sovet. 2013; (3): 20–24. DOI: 10.21518/ 2079-701X-2013-3-20-24.
13. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Federal Clinical Guideline. 2016. Available at: *http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/* [Accessed April 22, 2018] (in Russian).
14. 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.
15. Belevskiy A.S., ed. Global Strategy on Diagnosis, Treatment and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2011). Translated from English. Moscow: RRO; 2012 (in Russian).
16. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: a review in COPD. *Drugs*. 2016; 76 (1): 135–146. DOI: 10.1007/s40265-015-0527-2.
17. ZuWallack R., Allen L., Hernandez G. et al. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2014; 9 (1): 1133–1144. DOI: 10.2147/COPD.S72482.
18. Ferguson G.T., Fležar M., Korn S. et al. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther*. 2015; 32 (6): 523–536. DOI: 10.1007/s12325-015-0218-0.
19. Koch A., Pizzichini E., Hamilton A. et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2014; 9 (1): 697–714. DOI: 10.2147/COPD.S62502.
20. 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.
21. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med*. 2015; 109 (10): 1312–1319. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
22. 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.
23. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J*. 2008; 31 (2): 416–469. DOI: 10.1183/09031936.00099306.

Received October 13, 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 CRM_{197} и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ
- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, 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 планирующиеся 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; табакокурильщикам.

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®
Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.
Лица в возрасте 18 лет и старше
Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.
Особые группы пациентов
У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.
Пожилые пациенты
Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ
При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2 °С – 25 °С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °С не более пяти дней.
СРОК ГОДНОСТИ
3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

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

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

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

УДК [616.24-06:616-008.831]-08

Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците альфа-1-антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества

По материалам: Miravitlles M., Dirksen A., Ferrarotti I. et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonarydisease in α_1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2017

Резюме

Дефицит альфа-1-антитрипсина (ДААТ) – наиболее распространенное наследственное заболевание взрослых, связанное с повышенным риском развития эмфиземы легких и патологии печени. Поражение легких при ДААТ тесно связано с курением, но даже у никогда не куривших больных может развиться прогрессирующее поражение легких, вызванное этим генетическим дефектом. У многих больных с ДААТ болезнь остается недиагностированной, соответственно, такие больные не получают должного лечения. В 2003 г. опубликован совместный доклад Американского торакального и Европейского респираторного обществ по ДААТ. В последующие годы появились новые, более точные и недорогие по стоимости генетические методы диагностики, разработаны новые конечные показатели для использования в клинических исследованиях, выполнены новые наблюдательные и рандомизированные клинические исследования, по результатам которых представлены новые доказательства безопасности и эффективности заместительной терапии, которая сегодня остается единственным методом специфической терапии поражения легких при ДААТ. Поскольку ДААТ является редким заболеванием, для получения проспективной информации о естественном его течении важно создавать национальные и международные регистры. Пациенты с ДААТ должны наблюдаться и лечиться в национальных экспертных центрах; следует совместно обсуждать любые разногласия в ведении таких больных в Европе.

Ключевые слова: дефицит альфа-1-антитрипсина, эмфизема легких, генетические методы диагностики, регистр, заместительная терапия.

Для цитирования: Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците альфа-1-антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

Diagnosis and treatment of pulmonarydisease in alfa-1-antitrypsin deficiency: a statement of European Respiratory Society

Adopted from: Miravitlles M., Dirksen A., Ferrarotti I. et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonarydisease in α_1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2017

Abstract

Alpfa-1-antitrypsin deficiency (AATD) is the most common hereditary disorder in adults. It is associated with an increased risk of developing pulmonary emphysema and liver disease. The lung injury in AATD is closely associated with smoking, but progressive lung disease could occur even in never-smokers. A number of individuals with AATD remain undiagnosed and therefore do not receive appropriate care and treatment. The most recent international document on AATD was the joint statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society published in 2003. Thereafter, there has been a continuous development of novel, more accurate and less expensive genetic diagnostic methods. Furthermore, new outcome parameters have been developed and validated for use in clinical trials and a new series of observational and randomized clinical trials have provided more evidence concerning the efficacy and safety of augmentation therapy, the only specific treatment available for the pulmonary disease associated with AATD. As AATD is a rare disease, it is important to createnational and international registries and to collect information prospectively about the natural history of the disease. Management of AATD patients must be supervised by national or regional expert centres and inequalities in access to therapies across Europe should be addressed.

Key words: alpfa-1-antitrypsin deficiency; pulmonary emphysema, genetics, diagnosis, augmentation therapy, registry.

For citation: Diagnosis and treatment of pulmonarydisease in alpfa-1-antitrypsin deficiency: a statement of European Respiratory Society. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 273–295 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

Введение

С тех пор как были описаны первые случаи дефицита α_1-антитрипсина (ДААТ), прошло более 50 лет [1]; сейчас известно гораздо больше об этом заболевании, особенно в последние годы. Описано > 100 генетических вариантов, среди которых тяжелый дефицит сывороточного α_1-антитрипсина (ААТ) (< 11 мкмоль или < 0,5 г / л) связан с повышенным риском развития эмфиземы даже у никогда не куривших больных. Наиболее распространенным генетическим нарушением, связанным с тяжелым ДААТ, является гомозиготный генотип PiZZ, при котором, помимо патологии легких, развиваются цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, васкулит и панникулит. По мере развития местных, национальных и международных регистров больных с ДААТ появляется новая информация об этом заболевании и его естественном течении, а также о механизмах развития эмфиземы и цирроза. Распространенность ДААТ в Европе составляет от 1 : 1 368, в Дании – до 1 : 58 319, в Польше – в зависимости от миграции населения [2].

Сложность в интерпретации генетических вариантов, их значение и роль генетического скрининга для пациента и его родственников, а также ведение

болезни требуют опыта, который появляется только при регулярном общении с такими больными. При назначении заместительной терапии (ЗТ) и трансплантации органов требуется скрупулезный и многопрофильный подход. В свою очередь, при развитии новых методов лечения, таких как выключение гена, терапия низкомолекулярными лекарственными препаратами и другими видами противовоспалительной и антипротеиназной терапии требуются новые подходы к дизайну и проведению клинических исследований для преодоления некоторых трудностей, связанных с исследованием редких заболеваний. При расширении знаний об этом заболевании, разработке дизайна и проведении новых клинических исследований важную роль играют организации по защите прав пациентов, которые тесно сотрудничают с клиницистами и другими работниками здравоохранения. Интересы пациентов представляют Европейский легочный фонд вместе с национальными организациями больных с ДААТ. Они также привлекались к составлению данного документа и упомянуты в дополнительных материалах онлайн (*erj.ersjournals. com*).

Данный доклад Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS) представляет собой обновленную современную информацию по изучению поражения легких при ДААТ и ведению таких больных.

Методы

Сопредседатели Рабочей группы *R.A.Stockley* и *M.Miravitlles* возглавляли все стороны данного проекта и отбирали его участников. В проект включены 13 специалистов с опытом ведения больных с ДААТ и / или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) без ДААТ, также участвовавших в фундаментальных и клинических исследованиях. Сопредседатели и члены Рабочей группы обсуждали доказательства и формулировали данное соглашение. Все члены Рабочей группы раскрыли потенциальные конфликты интересов, отсутствовавшие по крайней мере у ⅓ из них.

Члены Рабочей группы составили список вопросов, которые они посчитали важными для диагностики и ведения легочной патологии при ДААТ. Поиск литературы основывался на предшествующем соглашении Американского торакального общества (*American Thoracic Society* – ATS) / ERS (2003) [3]. Поиск осуществлялся по базам данных MEDLINE, MEDLINE *in Process,* EMBASE, *Cochrane Library* CENTRAL, CDSR, HTA, BED и DARE (см. дополнительные материалы онлайн) без языковых ограничений. Кроме того, для поиска абстрактов и материалов конференций использовались цитируемые материалы конференций (*Conference Proceeding Citation Index*) на сайтах *Web of Science* и база ZETOC Британской библиотеки. Также в отобранных исследованиях и обзорах использованы ссылки. Поиск ограничивался ДААТ гомозиготного генотипа Z, нулевого генотипа (Null) или генотипа Null/Z. Поиск литературы и составление соглашения проводились под наблюдением одного из методистов ERS.

Дефицит α_1-антитрипсина и поражение легких

C.B.Laurell и *S.Eriksson* [1] впервые описаны случаи ДААТ у лиц с эмфизематозным поражением легких ($n = 5$), молодого ($n = 1$) и пожилого ($n = 1$) возраста без явных симптомов ХОБЛ. Впоследствии *S.Eriksson* [4] собрана информация еще о 33 больных по данным историй болезни и сформирована когорта пациентов со значительной вариабельностью по наличию и тяжести поражения легких, которые частично были подвержены систематическим ошибкам, хотя в целом у всех больных были диагностированы ХОБЛ с ранним началом и панлобулярная эмфизема в базальных отделах легких. Этот паттерн болезни стал классическим клиническим фенотипом, что привело к преимущественному обследованию на ДААТ молодых людей с тяжелым поражением легких. Однако в настоящих рекомендациях содержится призыв обследовать всех больных ХОБЛ независимо от возраста и тяжести состояния [3, 5–7]. Патофизиология заболевания связана с недостаточной функцией ААТ как основного сывороточного и легочного ингибитора сериновых протеиназ, защищающих легочную ткань от протеолитической деструкции, которая во многом зависит от нейтрофилов. Однако несмотря на то, что курение, при котором усиливается миграция нейтрофилов в легочную ткань, является основным фактором риска, им не может быть объяснено все разнообразие клинических проявлений и структурных изменений, которые развиваются у больных с ДААТ, как курящих, так и никогда не куривших.

В последние годы при создании регистров больных с ДААТ [8, 9] и по результатам наблюдения таких больных, полученным в шведской когорте лиц, рожденных в 1972 г. [10], подчеркнуто разнообразие клинических проявлений и вариантов поражения легких, в т. ч. влияния болезни на состояние здоровья и физиологию легких. Одной из наиболее обширных баз данных является национальный регистр Великобритании, в котором содержится подробная информация о длительном наблюдении больных ($n > 1\ 000$) [11]. Клинические проявления болезни в этой когорте подчеркивают многообразие ДААТ, которое не всегда можно объяснить простым дисбалансом между ААТ и нейтрофильными протеиназами.

Во-первых, не выявлено совпадений между братьями и сестрами, выросшими в одинаковых внешнесредовых условиях. У таких братьев и сестер отсутствует взаимосвязь между объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) даже после коррекции по диффузионной способности легких (ДСЛ) [12], при этом, в свою очередь, возникают 2 вопроса о том, что $ОФВ_1$ является недостаточно хорошим суррогатным маркером эмфиземы у таких больных, а исход заболевания зависит от других, пока не

Пульмонология. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

выясненных внешнесредовых или генетических факторов.

Во-вторых, снижение $ОФВ_1$ отражает поздние физиологические изменения, возникающие только на 4-м десятилетии жизни, тогда как ДСЛ снижается гораздо раньше и, следовательно, может быть более специфичным и чувствительным тестом при развитии эмфиземы [13, 14]. Это подтверждается по данным наблюдательного мониторирования шведской когорты лиц, рожденных в 1972 г., в которой нарушение ДСЛ выявлялось у некоторых больных с нормальным $ОФВ_1$ [15].

В-третьих, у некоторых никогда не куривших пациентов эмфизема со снижением $ОФВ_1$ развивается в среднем возрасте, а у других нормальная спирометрия сохраняется до пожилого возраста [16] и их продолжительность жизни приближается к нормальной [17].

В-четвертых, при мониторировании физиологических параметров подтверждается разная динамика показателей легочной функции: у некоторых пациентов ДСЛ сохраняется нормальной даже при снижении $ОФВ_1$, а других – наоборот [18], что отражает, по крайней мере, частично, разные варианты распределения эмфиземы в легочной ткани [14, 19]. Действительно, классическое базальное преобладание эмфиземы присутствует не всегда, и у части больных распределение эмфиземы более типично для больных ХОБЛ без ДААТ [19]. Это имеет большое значение для ведения больных и оценки стабильности или прогрессирования заболевания. Указано, что наиболее ранним изменением является снижение ДСЛ, которое может не зависеть от $ОФВ_1$ и прогрессировать быстрее, чем бронхиальная обструкция [20]. Это особенно явно при очень тяжелом течении болезни, когда снижение ДСЛ прогрессирует с максимальной скоростью, а среднее снижение $ОФВ_1$ – минимально [21, 22].

Наконец, клиническая картина у больных с ДААТ может быть аналогичной таковой при ХОБЛ без ДААТ, включая бронхоэктазы, хронический бронхит, бактериальную колонизацию, частые обострения (но с более высоким воспалением в легочной ткани и связанной с этим скоростью прогрессирования), сниженное качество жизни (КЖ) и степень обратимости бронхиальной обструкции [20, 23, 24]. Таким образом, рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по исследованию ААТ у каждого больного ХОБЛ или бронхиальной астмой (БА) с поздним началом на ДААТ должны стать стандартом [25].

Положения:

- клиническое значение ДААТ крайне вариабельно. Гетерогенность поражения легких при этом заболевании лишь отчасти объясняется воздействием известных факторов риска, таких как курение;
- поражение легких при ДААТ в целом развивается в более молодом возрасте, чем «обычная» ХОБЛ и может быть ошибочно принято за БА;
- клинический фенотип больных с ДААТ может изменяться, но все же у них чаще, чем у больных «обычной» ХОБЛ, встречается базальная эмфизема;
- согласно рекомендации ВОЗ, исключать ДААТ следует у всех больных с диагнозом ХОБЛ или БА с поздним началом.

Лабораторная диагностика и последовательность обследования

Лабораторная диагностика ДААТ существует > 50 лет и стала развиваться после того как были описаны первые случаи этого заболевания. Тогда она была основана на слабых отпечатках ААТ или полном их отсутствии при бумажном электрофорезе [1]. Экспертами проведен обзор литературы по последовательности использования разных диагностических методов при выявлении ДААТ.

Количественное определение уровня ААТ в сыворотке крови является важнейшим первоначальным тестом при диагностике ДААТ. Оригинальные методы, такие как радиальная иммунодиффузия и ракетный электрофорез, больше не применяются в лабораториях. Сегодня уровень ААТ в сыворотке крови измеряется преимущественно методом нефелометрии или (реже) сравнительным иммунотурбидиметрическим методом, усиленным латексом (табл. 1) [26].

В последнее десятилетие широкое распространение получили наиболее воспроизводимые и надежные количественные методы, основанные на применении высушенных образцов крови, которые позволяют централизовать тестирование больных [27–29].

ААТ является полиморфным белком с > 100 генетическими вариантами, который кодируется двумя кодоминантными аллелями. Многие генетические варианты ААТ отражают точечные мутации в гене, приводящие к замене аминокислот, что может влиять на электрофоретическую подвижность конкретного вида ААТ. Эти варианты идентифицируются с помощью изоэлектрического фокусирования, им присваивается буквенное обозначение от A до Z в зависимости от подвижности молекулы (быстрее или медленнее по сравнению с наиболее распространенными (нормальными) вариантами, обозначаемыми буквой M); при этом наибольшая подвижность соответствует первым буквам алфавита, наименьшая – последним. Другими распространенными вариантами являются варианты S и Z, при этом по данным большинства популяционных исследований [30], на фенотипы MM, MS, MZ, SS, SZ и ZZ приходится > 99 % всех вариантов. При фенотипировании выявляется белок, содержащийся в крови, однако это рутинный тест диагностики ДААТ. Редкие нулевые варианты, включающие множество вариантов замены гена, делеции или точечных мутаций, могут приводить к отсутствию синтеза ААТ. Нулевые гетерозиготы могут быть нормальными (Mnull) или патологическими (Znull), в зависимости от электрофоретического паттерна фенотипирования белка, хотя

Таблица 1
Лабораторные методы, используемые для диагностики дефицита α_1-антитрипсина в различных национальных центральных лабораториях Европы
Table 1
Laboratory methodologies used in different central national laboratories across Europe for diagnosis of alfa1-antitrypsin deficiency

Страна	Биологический материал	Начальные методы	Последующие методы	Дополнительные методы	Ссылка
Ирландия	Сыворотка / плазма	Уровень ААТ	Фенотипирование	Генотипирование, секвенирование	[131]
Польша	Сыворотка / высушенное пятно крови	Сывороточный уровень ААТ	Определение концентрации ААТ в высушенном пятне крови, фенотипирование, генотипирование	Секвенирование	[132]
Сербия	Кровь	Иммунонефелометрический метод; генотипирование		Изоэлектрическое фокусирование, секвенирование ДНК	[133]
Франция	Сыворотка	Количественная оценка сывороточной концентрации ААТ с возможным дополнительным измерением ингибиторной способности эластазы сыворотки	Фенотипирование, генотипирование	Прямое секвенирование	[134]
Германия	Высушенное пятно крови	Уровень ААТ	Измерение уровня ААТ методом нефелометрии, генотипирование	Фенотипирование, секвенирование	[31]
Италия	То же	Уровень ААТ, генотипирование	Фенотипирование	Секвенирование	[31]
Испания	– " –	Уровень ААТ	Генотипирование	Фенотипирование, секвенирование	[31]
США	Кровь / сыворотка	Уровень ААТ, генотипирование	Фенотипирование		[135]
Италия	Высушенное пятно крови	Уровень ААТ, генотипирование, фенотипирование	Секвенирование		[136]
Польша	То же	Сывороточный уровень ААТ	Фенотипирование	Генетический скрининг	[137]
Италия	Кровь / высушенное пятно крови	То же	То же	Генотипирование, секвенирование	[138]
США	Кровь	Уровень ААТ, генотипирование	– " –		[139]
США	Высушенное пятно крови	Концентрация ААТ в плазме или сыворотке (иммунный метод)	Фенотипирование (изоэлектрическое фокусирование)	Генотипирование (ПЦР), функциональный тест (ингибирование лейкоцитарной эластазы)	[140]

Примечание: ААТ – α_1-антитрипсин; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

и не всегда совпадают с ожидаемой семейной наследственностью. Другие дефицитные мутации, такие как MMalton, MWurzburg, MHeerlen, также представляют собой электрофоретический фенотип М-белка. В связи с этим необходимо выполнять анализ в центральных лабораториях с опытом диагностики ДААТ, а также проводить генетическое консультирование [31]. В последнее десятилетие стандартные неавтоматизированные методы заменены на полуавтоматизированные [32], что ускорило и упростило процесс тестирования, хотя для интерпретации его результатов по-прежнему требуется значительный опыт [33].

Недавно проанализирован диапазон уровня ААТ в сыворотке крови в общей популяции населения [34].

Оптимальный пороговый уровень ААТ для разделения нормального генотипа PI*MM и других генотипов, содержащих хотя бы один дефицитный аллель S или Z, составляет 24,4 мкмоль (1,1 г / л) при чувствительности 73,4 % и специфичности 88,5 % [34]. ААТ является острофазовым белком, и, несмотря на то, что его средняя концентрация различается внутри фенотипа, существует высокая степень перекреста, поэтому определение ААТ только в плазме крови недостаточно для диагностики умеренно выраженного дефицита в связи с возможной гетерозиготностью. Известно, что острофазовые реакции влияют на ААТ и могут быть выявлены, по крайней мере в некоторых случаях, путем одновременного измерения С-реактивного белка (СРБ). Однако эту проблему можно устранить с помощью фенотипирования или особенно генотипирования; оба эти методы не зависят от концентрации ААТ в крови.

При генотипировании выявляются специфические мутации гена ААТ, прежде всего – S и Z. При использовании данного метода применяются принципы полимеразной цепной реакции (ПЦР), при этом также могут выявляться редкие и нулевые варианты, например MMalton [35–37]. Однако таким путем можно определить только известные дефекты последовательностей, каждая из которых требует специфических праймеров. Некоторые праймеры используются в повседневной работе ряда лабораторий, например F и I. Отсутствие необходимых праймеров приводит к ложным результатам.

Секвенирование целого гена (стоимость которого становится все ниже) позволяет обнаружить стоп-мутации и изучить природу редких вариантов, таких как E, F, G, I и P без использования специфических праймеров, а также диагностировать пока не известные варианты. Генотипирование дает оптимальный результат, если выполняется в лаборатории эксперт-

Пульмонология. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

Рис. 1. Алгоритм лабораторной диагностики дефицита α_1-антитрипсина. В данном алгоритме описывается принятая в настоящее время практика, которой пользуются члены Рабочей группы; алгоритм не является полноценной рекомендацией.
Примечание: ААТ – α_1-антитрипсин; СРБ – С-реактивный белок.
Figure 1. Algorithm for laboratory testing of α_1-antitrypsin deficiency (AATD). This algorithm describes the current practice of how members of the task force treat patients with AATD and is not provided as a general recommendation. AAT: α_1-antitrypsin; CRP: C-reactive protein

ного уровня и интерпретируется генетиком или клиницистом с опытом диагностики ДААТ в комплексе с концентрацией белка и семейным анамнезом.

Как правило, в каждой специализированной лаборатории вырабатываются собственные алгоритмы для местных или национальных программ диагностики ДААТ, начиная от взятия образцов биологического материала (кровь, плазма или высушенное пятно крови) [31]. Первым шагом является измерение ААТ в плазме крови, что позволяет выделить больных с наиболее тяжелым дефицитом (ZZ, Znull, Nullnull и большинство лиц с вариантом SZ), М-гетерозигот с умеренным дефицитом (MZ, MS и Mnull) и пациентов с нормальным уровнем ААТ (вариант MM). Следующими этапами являются фенотипирование, генотипирование или секвенирование целого гена в зависимости от доступности этих тестов и / или необходимости в более подробной интерпретации. По мере понижения стоимости ПЦР и секвенирования гена в будущем эти методы могут стать вторым шагом в алгоритме диагностики ДААТ.

На рис. 1 представлен диагностический алгоритм с начальным количественным определением уровня ААТ в крови в совокупности с измерением СРБ для выяснения, не завышен ли уровень ААТ из-за возможных острых воспалительных процессов. Таким образом, фенотипирование белка с помощью изоэлектрического фокусирования или генотипирование, если доступны специфические праймеры к известным мутациям, позволяют идентифицировать наиболее распространенные варианты ААТ. Можно прибегнуть к секвенированию целого экзона, особенно если заподозрены нулевые варианты. Роль секвенирования интрона пока не определена.

Поскольку ДААТ является наследственным заболеванием, после установления диагноза необходимо обследовать других членов семьи больного. Чаще всего родители пациента являются гетерозиготами по фенотипу PiMZ. В консультативных центрах также проводится обследование братьев и сестер больного, потому что родители с генотипом MZ могут быть гетерозиготами с вероятностью 1 : 2 или иметь фенотип PiZZ с вероятностью 1 : 4. При выявлении PiZZ у братьев или сестер им предлагается наблюдение аналогично случаям впервые диагностированного заболевания. Братьям и сестрам с фенотипом PiZZ следует рекомендовать отказ от курения и обследование их партнеров, т. к. фенотип PiMZ встречается достаточно часто (распространенность 1–3 %), поэтому существует риск рождения детей с фенотипом PiZZ, которые будут нуждаться в своевременной диагностике и наблюдении как в детстве, так и во взрослом возрасте. По этой же причине при обследовании родителей больного может быть выявлена дефектная аллель, а у ребенка – тяжелый ДААТ с вероятностью 1 : 2. Рекомендуется раннее выявление ДААТ у таких детей, поэтому юридических препятствий для такого обследования не существует (рис. 2). В некоторых семьях целесообразно расширенное обследование (с вовлечением более дальних родственников) с учетом семейного анамнеза или результатов обследования родителей больного (например, при фенотипе PiZZ у одного из родителей).

В соответствии с национальным законодательством важно обеспечить адекватное генетическое консультирование как до, так и после генетического тестирования, [38]. Перед тестированием больным

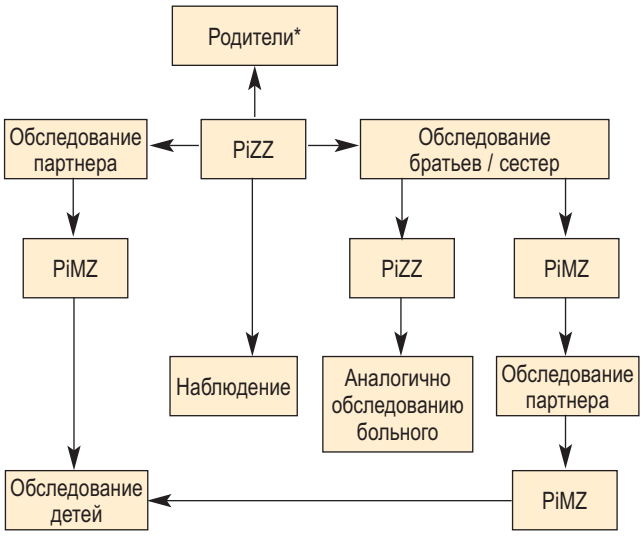


Рис. 2. Алгоритм обследования семьи больного с дефицитом α_1-антитрипсина. В алгоритме описывается существующая практика лечения больных с дефицитом α_1-антитрипсина и их родственников 1-й линии членами Рабочей группы. Данный алгоритм не является рекомендацией. В некоторых случаях показано более подробное обследование родственников больного.
Примечание: * – обследование родителей больного (если возможно) показано при подозрении на нулевой ген.
Figure 2. Algorithm for familial testing for alfa-1-antitrypsin deficiency (AATD). This algorithm describes the current practice of how members of the task force treat patients with AATD and their first degree relatives and is not provided as a general recommendation. Wider family testing may be indicated in some instances (see text)
Notes. *, test parents (if available) if a null gene is suspected.

следует объяснить возможные практические аспекты генетического исследования и получить информированное согласие. Таким образом, больной должен быть направлен на экспертное генетическое тестирование своим врачом.

Положения

- количественное определение уровня ААТ в крови является важным первым шагом в диагностике ДААТ. Количественная диагностика ДААТ должна быть дополнена качественным тестом для выявления генетических мутаций, вызвавших ДААТ;
- фенотипирование белков с помощью изоэлектрического фокусирования позволяет выявить варианты, при которых синтез ААТ частично сохранен, в т. ч. редкие варианты – F, I и P и т. д.;
- генотипирование позволяет быстро и точно подтвердить или исключить присутствие аллелей S и Z и других вариантов, если доступны специфические праймеры;
- секвенирование гена по-прежнему необходимо при подозрении на нулевой вариант или другие варианты ДААТ, отличные от аллелей Z и S;
- необходимость в соответствующем обследовании родственников больного обсуждается после генетического консультирования;
- генетическое тестирование должно проводиться только после получения информированного согласия пациента и соответствовать рекомендациям и законодательству.

Прогрессирование легочной патологии при дефиците α_1-антитрипсина

Неизвестно, у какой части больных с ДААТ развивается поражение легких, хотя по данным поперечных исследований показано, что у около 50 % никогда не куривших больных сохраняются нормальные спирометрические показатели легочной функции в течение длительного времени [16, 17]. Тем не менее распространено мнение, что прогрессирование легочной патологии у больных с ДААТ, особенно курящих, происходит быстрее, чем при ХОБЛ. Однако при отказе от курения скорость прогрессирования может снизиться до аналогичной у никогда не куривших больных с ДААТ [20].

Традиционно основным показателем наличия, прогрессирования и тяжести поражения легких при ДААТ служит $ОФВ_1$. Однако эти данные плохо отражают состояние эмфиземы, в отличие от более специфичного показателя диффузии газов. В когортных исследованиях эти два параметра хорошо коррелируют друг с другом, однако они имеют разное значение для установления клинического фенотипа, скорости прогрессирования или стабильности состояния больного. Аналогичным образом, по данным компьютерно-томографической денситометрии легких (КТ-денситометрии), прогрессирование эмфиземы продолжается, даже если $ОФВ_1$ остается стабильным [14, 18, 20, 22].

Мониторирование прогрессирования поражения легких при дефиците α_1-антитрипсина

Физиология / функция легких

Сложность интерпретации результатов, полученных при обычном измерении легочной функции, таком как спирометрия и диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), иллюстрирует разная динамика этих показателей при прогрессировании заболевания. Быстрое снижение $ОФВ_1$ возможно даже у больных с первоначально нормальной легочной функцией, а быстрое снижение ДСЛ может происходить даже при тяжелой бронхиальной обструкции с небольшой скоростью снижения $ОФВ_1$. В связи с этим возникает необходимость мониторинга легочной функции у всех больных, по крайней мере в течение некоторого времени, для выбора метода лечения, в т. ч. ЗТ. Тщательное мониторирование должно включать такие показатели, как $ОФВ_1$, DL_{CO} или отношение DL_{CO} к альвеолярному объему, дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), и КЖ.

Компьютерно-томографическая денситометрия

КТ-денситометрия является наиболее чувствительным и специфичным суррогатным показателем при оценке эффективности ЗТ; метод представляет собой визуализированный биомаркер. Широко проводится валидизация методики этого исследования как объективной и специфической оценки эмфиземы [39–44]: в поперечных исследованиях выявлена тесная корреляция его результатов с морфологией и легочной функцией, включая $ОФВ_1$ и ДСЛ [45–47], с КЖ [47] и переносимостью физической нагрузки [48]. По результатам продольных наблюдательных исследований показано, что, несмотря на корреляцию прогрессирующего снижения плотности легочной ткани с ухудшением легочной функции и КЖ по мере прогрессирования эмфиземы [22, 49], КТ-денситометрия является наиболее чувствительным методом оценки прогрессирования эмфиземы по сравнению с традиционными клиническими параметрами [13, 22, 50].

В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях этот новый суррогатный показатель позволил оценить эффективность лечения в сжатые сроки и при меньшем размере выборок больных [51–53], чем это требовалось в исследованиях, в которых в качестве конечного показателя использовался показатель $ОФВ_1$ [54]. После публикации доказательств в рамках совещания Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* – FDA, 2009) [55] сделано заключение, что допустимо использовать серийные измерения плотности легочной ткани по КТ легких в качестве клинически значимого конечного показателя для оценки влияния ЗТ внутривенным ААТ на прогрессирование эмфиземы, а также в качестве основного конечного показателя в клинических исследованиях IV фазы.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

Несмотря на этот прогресс, надежность КТ-денситометрии для подтверждения эффективности лечения по-прежнему вызывает много вопросов из-за невозможности одновременного сопоставления с традиционными суррогатными маркерами, такими как легочная функция и КЖ. При расчете мощности, который исторически использовался для планирования более поздних интервенционных исследований, показано, что для демонстрации эффективности лечения по результатам КТ-денситометрии достаточно 3-летнего исследования с участием 130 больных [51], тогда как при использовании показателей $ОФВ_1$ в качестве конечного показателя при такой же длительности исследования требуется ⩾ 550 больных в одной группе [54]. Расчет мощности исследований, по данным которых оценивалось КЖ, не выполнялся.

В настоящем систематическом обзоре литературы проанализировано 200 публикаций (см. дополнительные материалы онлайн). В табл. 2 представлены результаты ежегодного снижения плотности легочной ткани, измеренной как 15-я персентиль (обозначенная как Perc15 или PD15; г / л), одновременно с $ОФВ_1$, DL_{CO} и транфер-коэффициентом по монооксиду углерода (K_{CO}) (последние 2 показателя скорректированы по концентрации гемоглобина). В табл. 2 приведены данные по больным, получавшим плацебо в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), за исключением последних 2 строк, в которых представлены данные из проспективных исследований. В табл. 2 четко продемонстрирована высокая вариабельность средних значений каждого из показателей прогрессирования заболевания. Для популяции больных с ДААТ в литературе описаны только повторные измерения плотности легочной ткани [56]. Фактически колебания 15-й персентили, скорректированной по разнице общего объема легких между двумя сканами, минимальны (внутриклассовый коэффициент корреляции – 0,96; 95%-ный ДИ – 0,86–0,99) [56].

Больше информации по мониторированию прогрессирования эмфиземы получено для больных без ДААТ. Рабочей группой ATS / ERS (2005) опубликован документ по интерпретации легочных функциональных тестов [57], в котором показано, что оптимальным методом определения краткосрочной вариабельности показателя («помехи измерения») является расчет коэффициента повторяемости.

Положения:

- количественное определение уровня ААТ в крови является важным первым шагом в диагностике ДААТ. Количественная диагностика ДААТ должна быть дополнена качественным тестом для выявления генетических мутаций, вызвавших ДААТ;
- согласно результатам наблюдательных когортных исследований и РКИ, наиболее чувствительным маркером прогрессирования эмфиземы является денситометрия легких;
- взаимосвязь между изменениями плотности легочной ткани и любыми краткосрочными изменениями легочной функции слабая. Однако при более длительном периоде наблюдения снижение плотности легочной ткани по данным КТ-денситометрии коррелирует со снижением $ОФВ_1$ и КЖ;
- роль КТ легких при наблюдении больных в рутинной клинической практике нуждается в дальнейшем уточнении.

Риск поражения легких у гетерозиготных пациентов

Риск поражения легких у лиц с генотипом MZ

Предрасположенность больных с генотипом MZ к развитию ХОБЛ изучалась в метаанализе *C.P.Hersh*

Таблица 2

Ежегодное снижение плотности легочной ткани, оцененное по 15-й персентили (обозначенной как Perc15 или PD15), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и диффузионной способности легких у больных, получавших плацебо, в рандомизированных контролируемых исследованиях или исследованиях естественного течения эмфиземы, связанной с дефицитом α_1-антитрипсина

Table 2

Annual change in lung density measured as the 15th percentile point (abbreviated as Perc15 or PD15), FEV_1 and gas transfer in placebo-treated patients in randomised controlled trials or studies on the natural course of AATD-associated emphysema

Ссылка	Число больных, *n*	Длительность наблюдения, мес.	Perc15 (PD15), г / л	$ОФВ_1$, мл в год	DL_{CO}, ммоль / мин / кПа	K_{CO}, ммоль / мин / кПа / л
[51]	28	36	−2,57 ± 0,41*	−59,1 ± 11,9*	−0,16 ± 0,04*	−0,0162 ± 0,004*
[52]	35	25	−2,241** (−2,90 – (−1,577))	−23 мл** (−0,043 – (−0,004))	−0,343** (−0,489 – (−0,196))	−0,035** (−0,051 – (−0,020))
[141]	110	14	−1,81 ± 0,5*	−50 ± 13*	−0,23 ± 0,05*	NA
[142]	51	96	NA	−66 ± 60,9+	NA	−0,0275 ± 0,00259+
[53]	87	24	−2,19 ± 0,23*	−2,3 ± 13,1 %***	−1,5 ± 19,5 %***	NA
[111]	76	24	−3,2 ± 0,5	−44,67 ± 8,71	−0,37 ± 0,04	−0,01 ± 0,01

Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода, K_{CO} – трансфер-коэффициент по монооксиду углерода (D_{CO} / альвеолярный объем), NA – нет данных в публикации; * – средняя ± ошибка средней; ** – 95 %доверительный интервал, + – средняя ± стандартное отклонение; *** – среднегодовое снижение, %долж.

et al. [58] в 2004 г. В него включены 16 исследований «случай-контроль» или поперечных исследований с бинарным конечным показателем наличия ХОБЛ или бронхиальной обструкции и 7 поперечных исследований с $ОФВ_1$ ($\%_{долж.}$) в качестве непрерывного конечного показателя. В одном из исследований использовались оба конечных показателя, это исследование включено в оба анализа [59]. Суммарное отношение шансов (ОШ) для ХОБЛ у гетерозиготных лиц по сравнению с носителями нормального генотипа было значительно повышено (2,31; 95%-ный ДИ – 1,60–3,35), хотя между исследованиями отмечалась значительная гетерогенность [58]. По данным поперечных исследований и исследований, в которых использовалась коррекция по статусу курения, получен более низкий и недостоверный риск по сравнению с таковым в случае дизайна «случай–контроль» и работами, в которых результаты по статусу курения не были скорректированы. В суммарном анализе не выявлено разницы в среднем $ОФВ_1$ ($\%_{долж.}$) между лицами с генотипами PiMM и PiMZ. В исследовании «случай–контроль», выполненном в Норвегии, и многоцентровом исследовании семей, выполненном в Европе и Северной Америке [60], отмечено, что генотип PiMZ связан с более низким соотношением $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и более тяжелой эмфиземой по данным КТ легких. Однако число лиц с генотипом MZ в обеих группах было небольшим, а размер выборок в исследованиях не достигал масштабов популяционного исследования.

K.Molloy et al. [61] в генетическом исследовании семей изучен риск развития ХОБЛ у носителей генотипа PiMZ непосредственно в семьях, в которых уже были выявлены больные ХОБЛ с таким же генотипом. В исследовании сравнивались данные носителей генотипов PiMM (n = 99) и PiMZ (n = 89), отобранные в 51 семье носителей PiMZ с ХОБЛ II–IV стадий, диагностированной в соответствии с критериями Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD). Показано, что среди курящих больных с генотипом PiMZ бронхиальная обструкция и клинически значимая ХОБЛ встречались чаще, чем среди тщательно подобранных контрольных лиц с генотипом PiMM.

Риск поражения легких у лиц с генотипом SZ

В мире число носителей генотипа PiSZ меньше, чем носителей генотипа PiMZ, однако риск развития ХОБЛ у них до конца не изучен. *M.Dahl et al.* [62] выполнен метаанализ риска развития ХОБЛ у лиц с аллелем PIS. В него включено 21 исследование, в т. ч. 6 – дизайна «случай–контроль» и поперечных исследований. В суммарном анализе выявлено 42 носителя генотипа PiSZ, из которых у 27 диагностирована ХОБЛ. Суммарное ОШ развития ХОБЛ среди носителей генотипа PiSZ было значительно выше (3,26 (95%-ный ДИ – 1,24–8,57), чем среди носителей генотипа PiMM, однако после исключения из анализа лиц, значительно отличавшихся от основной массы, ОШ достоверно не отличалось от группы сравнения [63]. *N.Seersholm et al.* [64] в исследовании с участием носителей генотипа PiSZ (n = 94) показано, что у носителей PiSZ снижена выживаемость. По данным итальянского и испанского регистров [24, 65] показано, что лица с генотипом PiSZ на момент постановки диагноза были старше, у них отмечалась более сохранная легочная функция, чем у больных с генотипом PiZZ, несмотря на более высокое воздействие курения. В более поздних исследованиях [66] авторы аналогичным образом полагают, что носители генотипа PiSZ менее восприимчивы к воздействию табачного дыма, чем носители генотипа PiZZ, а паттерн эмфиземы, выявленный с помощью КТ легких в момент постановки диагноза, был аналогичен эмфиземе, выявляемой у больных с обычной ХОБЛ, в отличие от преимущественно базальной локализации панлобулярной эмфиземы у больных с генотипом PiZZ.

Собранные вместе, эти результаты свидетельствуют о повышенной предрасположенности курильщиков с фенотипом SZ к развитию ХОБЛ, однако необходимы дальнейшие исследования, в т. ч. по влиянию внешнесредовых факторов, с аналогичным дизайном, использованым для носителей MZ [61].

Редкие гетерозиготные мутации (FZ, IZ, MMalton, Mnull)

Данные о редких мутациях при ДААТ представлены скудно, но в некоторых исследованиях показано, что мутации F, I и MMalton связаны с повышенной предрасположенностью к развитию ХОБЛ, если наследуются с аллелем Z. Нулевые мутации, связанные с ДААТ, встречаются редко, но в исследованиях показано, что нулевые гомозиготы (Null) имеют более тяжелое течение заболевания легких, чем лица с генотипами PiZZ или PiSZ [67–70], а у носителей генотипа Mnull отмечаются более выраженные симптомы поражения и обструктивной болезни легких [71].

Положения:

- у некурящих лиц с генотипом PiMZ не отмечен повышенный риск развития ХОБЛ;
- у курящих лиц с генотипами PiMZ или PiSZ установлен повышенный риск развития ХОБЛ по сравнению с курящими носителями генотипа PiMM;
- роль других гетерозигот остается неясной из-за их редкой встречаемости и потенциальных погрешностей в измерении ААТ при редких вариантах поражения легких или печени.

Роль и преимущества скрининга

Существуют разные подходы к выявлению больных с ДААТ. Первый метод основан на популяционных исследованиях, в которых обследуются группы больных, не проходивших специальный отбор (скрининговые исследования). Второй метод представляет собой целевые исследования, в которых обследуют-

Пульмонология. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

ся пациенты с особым подозрением на ДААТ, включая лиц с ранним началом ХОБЛ (в возрасте моложе 40 лет), базальной панлобулярной эмфиземой, семейным анамнезом ХОБЛ или ДААТ, с перинатальной желтухой, циррозом печени, васкулитом или панникулитом.

Эффективность скрининговых программ для выявления ДААТ не изучалась ни в одном контролируемом РКИ. Большинство скрининговых исследований были селективными, в них не включались рандомизированные популяционные выборки, но были включены более здоровые (доноры крови) лица или более больные (госпитализированные), чем составляющие популяцию в целом. По данным нескольких популяционных исследований, в которых проводился рандомизированный скрининг общей популяции [72, 73] или в них принимали участие большое число новорожденных [10, 74], предоставлены более точные данные о распространенности специфических фенотипов ААТ с меньшими систематическими ошибками. В исследованиях с участием новорожденных также получена ценная информация о естественном течении ДААТ с оценкой риска развития поражения легких и печени без систематических ошибок. По результатам таких исследований выявлено, что у участников в возрасте в среднем 15 [75] и 30 лет [76] часто отмечалась нормальная легочная функция. По данным, полученным у пациентов в возрасте в среднем 35 лет, показано, что по крайней мере у некоторых из них выявлено снижение ДСЛ и плотности легочной ткани [15]. Эти результаты совпали с данными ретроспективного анализа, по результатам которого установлена более высокая чувствительность этих показателей для ранней диагностики по сравнению со спирометрией [14]. По данным недавних когортных исследований продемонстрировано, что у 2 из 4 курильщиков в возрасте 37–40 лет уже отмечается ХОБЛ [77].

К потенциальным преимуществам систематического скрининга относятся генетическое консультирование, рекомендации по образу жизни (предотвращение или отказ от курения, выбор профессий, не сопряженных с высоким риском развития ХОБЛ, ограничение потребления алкоголя) и обсуждение раннего начала ЗТ. Потенциальными недостатками скрининга являются психологические эффекты, социальные ограничения и стоимость. Эти недостатки могут компенсироваться уверенностью в том, что если больной с ДААТ не начнет курить, его продолжительность жизни будет нормальной [17, 78]. По данным более крупного популяционного исследования, посвященного ДААТ, выполненного между 1972 и 1974 гг. в Швеции с участием новорожденных (n = 200 000), выявлены носители генотипов PiMZ (n = 127) и PiSZ (n = 48) [10]. Основной целью исследования явилось снижение воздействия на детей курения родителей в детском и подростковом возрасте и предотвращение активного курения. При неонатальном скрининге показано, что число курящих среди 18–20-летних снизилось по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста (6 % *vs* 17 % активных курильщиков; $p < 0,05$ и 88 % *vs* 65 % никогда не куривших; $p < 0,05$ [79]), хотя влияния на активное курение родителей не установлено. Аналогичные результаты получены в другом неонатальном скрининговом исследовании в Орегоне со значительно меньшей распространенностью курения среди лиц с диагностированным ДААТ по сравнению с контрольной группой (27,3 % *vs* 56,9 %; $p = 0,02$) [75].

Неонатальный скрининг не вызывает нежелательных психологических последствий у подростков, у которых ДААТ диагностирован при рождении, хотя обнаружены нежелательные психологические эффекты среди родителей (негативное влияние на психологическую взаимосвязь между матерью и ребенком) [80], и даже 20 лет спустя у матерей таких подростков отмечен более высокий уровень тревожности, чем в контрольной группе [81]. Из-за этих негативных аспектов неонатальный скрининг в Швеции не был продолжен, хотя было бы полезно получить более четкое представление о соотношении риска и пользы и естественном течении заболевания.

Положения:

- в большинстве скрининговых исследований отмечается высокий риск систематических ошибок, т. к. в них не были включены рандомизированные популяционные выборки;
- в популяционных скрининговых исследованиях установлен меньший риск систематических ошибок и предоставлены данные о распространенности специфического ДААТ и клинических фенотипов, а также ценная информация о естественном течении ДААТ;
- при неонатальном скрининге эффективно снижается частота курения в возрасте 18–20 лет по сравнению с контрольными группами соответствующего возраста;
- неонатальный скрининг может иметь негативное влияние на родителей и психологическую взаимосвязь между матерями и их детьми. Однако эти негативные эффекты можно преодолеть полноценным генетическим консультированием и медицинской помощью в специализированных центрах по ДААТ.

Заместительная терапия при дефиците α_1-антитрипсина

Поскольку ЗТ в настоящее время является единственным вариантом специфической терапии при ДААТ, она стала предметом для интенсивного обсуждения в литературе и темой многочисленных обзоров и статей. При редких заболеваниях, к которым относится ДААТ, трудности набора больных в клинические исследования в совокупности с недостаточной чувствительностью специфических конечных показателей затрудняют планирование и проведение клинических исследований. При этом сложилась необычная ситуация, при которой ЗТ в течение некоторого периода была ориентирована

только на биохимические данные, а именно – на уровень ААТ в крови [82] и, таким образом, стала использоваться во многих странах, в которых доказательная база, которая сегодня опирается на такие респираторные конечные показатели, как $ОФВ_1$, КЖ и летальность, отсутствовала.

Опубликовано 2 систематических обзора: один сконцентрирован на контролируемых РКИ ЗТ [83], в другой были включены все контролируемые исследования ЗТ, в т. ч. нерандомизированные, в нем представлен анализ снижения $ОФВ_1$ [84]. Помимо этого, опубликованы результаты анализа КТ-денситометрии у больных, принимавших участие в 2 РКИ [85]. В 2 более поздних исследованиях подтверждено, что ЗТ может затормозить, хотя и не устранить полностью, прогрессирование эмфиземы [84, 85]. По результатам метаанализа, выполненного *P.C.Gøtzsche et al.* [83], также продемонстрировано, что на фоне ЗТ плотность легочной ткани по КТ-денситометрии снижается медленнее, чем на фоне плацебо. Однако сделан вывод, что это недостаточный критерий эффективности. Аналогичная точка зрения высказана в более позднем обновлении тех же авторов [86] и последующей публикации исследования RAPID [53].

Для суммации всех доказательств эффективности ЗТ и минимизации систематических ошибок в настоящем документе использованы стандартные методы систематического обзора (см. дополнительные онлайн-материалы). Найдено 8 РКИ внутривенной ЗТ, в 3 из которых активная терапия сравнивалась с плацебо [51–53, 87] и в 5 – с другим активным лечением [88–92], в основном новыми для ЗТ препаратами. Кроме этого, найдено 6 наблюдательных исследований с включением контрольной группы [8, 93–97], по данным которых проанализированы преимущественно данные регистров, и 11 неконтролируемых наблюдательных исследований [82, 98–108], посвященных фармакокинетике, безопасности или новым исходам заболевания. В момент написания настоящего документа продолжались еще 2 клинических исследования (идентификационные номера NCT00242385 и NCT01213043 на сайте *ClinicalTrials.gov*). Для краткости изложения в настоящем документе плацебо-контролируемые РКИ обсуждаются подробно, а другие исследования приведены в табл. 3, в которой содержится краткое резюме характеристик и результатов исследований.

В РКИ включены в общей сложности 315 больных. В более ранние РКИ были включены бывшие курильщики (n = 58) с генотипом PiZZ и со среднетяжелой или тяжелой эмфиземой, леченных как минимум в течение 3 лет, и рандомизированые для лечения внутривенными инфузиями ААТ в дозе 250 мг / кг либо человеческим альбумином каждые 4 нед. [51]. Основным конечным показателем был $ОФВ_1$.

Таблица 3
Исследования заместительной терапии при дефиците α_1-антитрипсина
Table 3
Studies on augmentation therapy for alfa-1-antitrypsin deficiency

Дизайн исследования	Ссылка	Вмешательство	Сравнение	Основной конечный показатель	Число больных, n	Длительность лечения	Эффект лечения
Плацебо-контролируемые РКИ	[51]	ЗТ 250 мг / кг, 4 нед.	Раствор альбумина мг / кг	Снижение $ОФВ_1$	58	≥ 3 лет	Недостоверная разница в снижении $ОФВ_1$ (59 мл в год *vs* 79 мл в год; p = 0,25); замедление скорости снижения плотности легочной ткани по КТ (2,6 г / л в год *vs* 1,5 г / л в год; p = 0,07)
	[52]	Проластин 60 мг / кг еженедельно	2%-ный раствор альбумина	КТ-денситометрия	77	≥ 2 лет	Замедление снижения плотности легочной ткани по КТ (1,4 г / л в год *vs* 2,2 г / л в год; p = 0,06)
	[53]	Земайра 60 мг / кг еженедельно	Лиофилизированный препарат	КТ-денситометрия	180	≥ 2 лет	Замедление снижения плотности легочной ткани по КТ (1,5 г / л в год *vs* 2,2 г / л в год; p = 0,03)
РКИ со сравнением с другим активным лечением	[88]*	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Респитин 60 мг / кг еженедельно	Уровень ААТ в сыворотке крови	28	≥ 12 нед.	Основной конечный показатель в обеих группах одинаков, различия по $ОФВ_1$, DL_{CO}, десмоксину мочи недостоверны
	[89]*	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Земайра 60 мг / кг еженедельно	Уровень ААТ в сыворотке крови	44	≥ 10 нед.	Основной конечный показатель одинаков в обеих группах
	[90]*, **	Проластин-С 60 мг / кг еженедельно	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Уровень ААТ в плазме крови	24	10 нед.	Основной конечный показатель одинаков в обеих группах
	[91]*	Проластин-С 120 мг / кг еженедельно	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Уровень ААТ в плазме крови, безопасность	30	8 нед.	Основной конечный показатель одинаков в обеих группах, разница в побочных эффектах недостоверна
	[92]*	Глассия 60 мг / кг еженедельно	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Уровень ААТ в плазме крови	50	≥ 1 нед.	Основной конечный показатель одинаков в обеих группах, разница по $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ недостоверна

Продолжение табл. 3 см. на стр. 283

Пульмонология. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

Окончание табл. 3. Начало см. на стр. 282

Набюдательные исследования с контрольной группой	[93]	Пластин или Трипсон 60 мг / кг еженедельно	Отсутствие ЗТ	Снижение $ОФВ_1$	295	1 год	Замедление скорости снижения $ОФВ_1$ (53 мл в год *vs* 75 мл в год; $p = 0,02$)
	[8]	Пластин 60 мг / кг еженедельно	Нерегулярная ЗТ или ее отсутствие	Снижение $ОФВ_1$, выживаемость	1 129	12–86 мес.	Лучшая выживаемость ($p = 0,001$), недостоверная разница в снижении $ОФВ_1$ ($p = 0,40$); если $ОФВ_1$ = 35–49 %, скорость снижения $ОФВ_1$ медленнее на фоне лечения (73 мл в год *vs* 93 мл в год; $p = 0,01$)
	[95]	ЗТ 60 мг / кг еженедельно	Данные до начала ЗТ	Снижение $ОФВ_1$	96	≥ 12 мес.	Замедление скорости снижения $ОФВ_1$ (34 мл в год *vs* 49 мл в год; $p = 0,02$)
	[94]	ЗТ в любом дозовом режиме	Обычное лечение	Побочные эффекты	1 129	12–86 мес.	У 83 % больных, получавших ЗТ, не отмечено побочных эффектов; частота побочных эффектов составила 0,02 на 1 пациента в месяц
	[96]	ЗТ в любом дозовом режиме	Отсутствие ЗТ	Снижение $ОФВ_1$	164	В среднем 42 мес.	Замедление скорости снижения $ОФВ_1$ (37 мл в год *vs* 46 мл в год; $p = 0,05$)
	[97]	Пластин или Трипсон 60 мг / кг с любой периодичностью	Данные до начала ЗТ	Частота обострений	127	18 мес.	Снижение частоты обострений (1,2 в год *vs* 1 в год; $p < 0,01$) и стоимости госпитализаций
Наблюдательные исследования без контрольных групп	[82]	ЗТ 60 мг / кг еженедельно	Нет	Уровень ААТ в сыворотке крови, безопасность	21	6 мес.	Уровень ААТ повысился по сравнению с исходным, частота побочных эффектов низкая (лечение безопасное)
	[98]	ЗТ 60 мг / кг еженедельно	Нет	Уровень ААТ в сыворотке крови	20	6 мес.	Концентрация ААТ сохранялась на уровне 35 $\%_{долж.}$ (эквивалентно PiMZ)
	[99]**	Пластин 60 мг / кг еженедельно	Нет	Функциональное состояние	14	12–48 мес.	У 12 из 14 больных по их собственной оценке функциональное состояние стабилизировалось
	[101]***	Пластин 60 мг / кг еженедельно	Нет	Безопасность, уровень ААТ	13	До 6 лет	Значительные побочные эффекты отсутствовали; у 10 из 13 больных уровень АТ составил > 50 мг / дл
	[100]	Пластин 120 мг / кг 1 раз в 2 нед.	Нет	Уровень ААТ, безопасность	23	20 нед.	Уровень ААТ на фоне 2-недельных интервалов между дозами был неадекватным; лечение безопасно
	[102]	Пластин 60 мг / кг еженедельно	Нет	$ОФВ_1$	20	3 года	Снижение $ОФВ_1$ на 36 мл в год
	[103]	Пластин 60 мг / кг еженедельно	Нет	Снижение $ОФВ_1$, безопасность	443	3,1–82,8 мес.	Снижение $ОФВ_1$ на 57 мл в год на фоне лечения, которое расценено как безопасное
	[106]	Любая ЗТ	Нет	Сравнение больных в возрасте старше и моложе 60 лет	1 062	1 год	У пожилых больных болезнь протекала менее активно, с более редкими обострениями
	[105]	Любая ЗТ	Нет	Обострения	922	1 год	Средняя частота обострений составила 2,4 случая в год, средняя длительность обострений – 17 дней
	[108]	Трипсон 60 мг / кг еженедельно	Нет	Безопасность	23	24 нед.	В 1 случае из 555 выявлены побочные эффекты, связанные с лечением
	[107]	Пластин 60 мг / кг еженедельно	Нет	ПЭТ-КТ	10	12 нед.	Разница в результатах ПЭТ на фоне лечения недостоверна

Примечание: РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; ЗТ – заместительная терапия; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; КТ – компьютерная томография; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ААТ – α_1-антитрипсин; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; * – перекрестный дизайн исследования (полностью либо только для группы плацебо); ** – у некоторых больных доза была увеличена до 120–180 мг / кг на 2–3 нед.; *** – доза была увеличена до 240 мг / кг на 4 нед.

Notes. *, crossover study (either wholly or as follow on for the placebo group); **, some patients changed to 120–180 mg·kg^{-1}, 2–3 weekly; ***, changed to 240 mg•kg^{-1}, 4 weekly.

Дополнительными конечными показателями являлись трансфер-коэффициент (K_{CO}), DL_{CO} и изменение плотности легочной ткани по КТ. Различий в снижении физиологических показателей не получено, однако выявлена выраженная тенденция к более медленному снижению плотности легочной ткани, измеренной по КТ-денситометрии на фоне активной терапии.

В исследование EXACTLE включены лица ($n = 77$) с тяжелым ДААТ, которые в течение 2 лет получали еженедельные инфузии ААТ 60 мг / кг либо плацебо, после чего лечение было выборочно продлено еще на 6 мес. [5]. Основным конечным показателем явилась скорость прогрессирования эмфиземы по ежегодной КТ-денситометрии, выполненной на уровне общей емкости легких (ОЕЛ), но это исследование

было пробным, тогда как оптимальный метод визуализационного анализа в период проведения исследования не определен. Выявлена выраженная тенденция к замедлению снижения плотности легочной ткани, которая стабильно сохранялась при использовании 4 различных аналитических методов. В одном из них была достигнута традиционная статистическая достоверность ($p = 0{,}049$).

Дополнительными конечными показателями явились частота обострений по сообщениям самих пациентов, DL_{CO} и КЖ. Группы активного лечения и плацебо не различались по этим показателям, хотя в группах активного лечения снизилась частота госпитализаций по поводу обострений. В самое последнее из выполненных исследований (RAPID) были включены больные с эмфиземой ($n = 180$), обусловленной ДААТ, с $ОФВ_1$ 35–70 $\%_{долж.}$ [53], получавшие либо еженедельные инфузии ААТ 60 мг / кг, либо плацебо в течение 2 лет; затем некоторые больные продолжали лечение ААТ еще в течение 2 лет при открытом дизайне [87]. Это было первое исследование, мощность которого являлась достаточной для установления эффективности лечения по среднегодовой скорости снижения плотности легочной ткани, измеренной по КТ; дополнительными конечными показателями были частота обострений, изменение $ОФВ_1$ в процентах от должного, КЖ по шкале респираторного вопросника Клиники Святого Георга для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire* – SGRQ) и изменение DL_{CO}. КТ легких выполнялась при полном вдохе (уровень ОЕЛ) и спокойном выдохе (уровень функциональной остаточной емкости (ФОЕ)). Поскольку заранее определенным основным конечным показателем являлась плотность легочной ткани по КТ-денситометрии (PD15), измеренная на уровне ОЕЛ и ФОЕ (динамика которой не достигла статистической значимости), то отдельные визуализационные серии на уровне ОЕЛ и ФОЕ были включены в дополнительные конечные показатели. Основной результат заключался в замедлении темпов снижения плотности легочной ткани по данным КТ-денситометрии. Терапевтический эффект был статистически достоверным при количественной оценке с использованием КТ легких, выполненной при полном вдохе (ОЕЛ), по аналогии с предшествующими исследованиями (которые обсуждались ранее). При продолжении исследования в открытом дизайне у больных, переведенных с плацебо на активную терапию, показатели КТ-денситометрии снижались аналогично таковой у лиц, получавших лечение в рандомизированной фазе. Однако как и в предыдущих исследованиях в этой области, достоверного влияния лечения на другие конечные показатели, такие как легочная функция и КЖ, не выявлено [87]. В дополнительной информации об исследованиях также подробно описано снижение циркулирующего десмосина, что свидетельствует о положительном влиянии ЗТ на процесс разрушения эластина [109].

ЗТ во многих исследованиях признана безопасной. Частота побочных эффектов аналогична у больных, получавших активное лечение и плацебо, как в исследовании EXACTLE [52], так и в исследовании RAPID [53], но не оценивалась в более ранних РКИ [51].

При такой стабильности результатов разных исследований относительно КТ-денситометрии и факт, что КТ-денситометрия в поперечных и продольных исследованиях хорошо коррелировала с другими клиническими конечными показателями, такими как летальность и КЖ [47, 110], подтверждается клиническая значимость данного показателя. Более того, снижение показателей КТ-денситометрии также связано с летальностью [111], т. е. снижение плотности легочной ткани по данным КТ-денситометрии относительно снижения летальности в РКИ совпадают с результатами более длительных наблюдательных исследований [8].

Выживаемость также отражена в большинстве РКИ последних лет (1 летальный исход – на фоне ЗТ, 3 – на фоне плацебо), однако низкая летальность не позволила сделать никаких заключений.

Поскольку во многих наблюдательных исследованиях показаны преимущества лечения в отношении влияния на скорость снижения $ОФВ_1$ вероятность систематических ошибок в них выше, чем в РКИ, и их результаты следует интерпретировать с осторожностью. Влияние ЗТ на обострения легочного процесса у больных с ДААТ остается неопределенным, поскольку результаты некоторых РКИ расходятся [52, 53], а в 1 ретроспективном наблюдательном исследовании сообщается о снижении частоты обострений [97]. По данным исследований большей продолжительности с использованием дневников для мониторирования симптомов и / или при отборе больных с частыми обострениями может быть подтверждено влияние терапии на клинические симптомы, но в таких случаях требуются бóльшие выборки пациентов, а включение контрольной плацебо-группы признано неэтичным, учитывая очевидные преимущества ЗТ по торможению скорости снижения плотности легочной ткани.

Положения:

- в нескольких РКИ с участием больных с тяжелым ДААТ показано, что по данным КТ-денситометрии при внутривенной ЗТ замедляется прогрессирование эмфиземы;
- в настоящее время отсутствуют доказательства эффективности ЗТ ААТ у больных с генотипами PiSZ, PiMZ или активных курильщиков с любым фенотипом ААТ;
- в клинических исследованиях использовались фиксированные дозы ААТ, рассчитанные по массе тела. Необходимо уточнить, имеет ли преимущества индивидуальный подбор дозы в зависимости от уровня ААТ в крови конкретного больного.

Обследование больного и этапы ведения

Представлен пошаговый подход к ведению больных с описанием существующей практики членов Рабо-

Пульмонология. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

чей группы по лечению больных с ДААТ и их родственников первой линии (данный алгоритм не является рекомендацией):

- выявление больных с тяжелым ДААТ;
- следует убедиться, что больной прекратил курить, если до того был активным курильщиком;
- выявить и модифицировать все остальные потенциальные факторы риска;
- оптимизировать терапию ХОБЛ;
- обследовать больного в экспертном консультативном центре;
- при показаниях начать ЗТ;
- продолжить наблюдение.

Хирургическая редукция объема легких при дефиците α_1-антитрипсина

Больные с тяжелой эмфиземой жалуются на одышку, которая связана в т. ч. с эмфизематозной гиперинфляцией легких. Установлено, что у отдельных больных ХОБЛ при целенаправленной резекции таких участков легочной ткани может значительно улучшиться КЖ и снизиться летальность. В предыдущем документе ATS / ERS сделан вывод, что двусторонняя хирургическая редукция объема легких (ХРОЛ) имеет небольшую краткосрочную эффективность и не рекомендуется при эмфиземе, связанной с ДААТ, по крайней мере до получения новых данных [3]. *J.K.Stoller et al.* [112] представлены результаты Национального исследования по лечению эмфиземы (*National Emphysema Treatment Trial*), в котором больные с ДААТ (n = 10) перенесли двустороннюю ХРОЛ (из них у 5 преобладала верхнедолевая эмфизема). При этом получены более высокая летальность по сравнению с медикаментозным лечением и тенденция к сокращению величины и продолжительности положительного эффекта по сравнению с обычными больными ХОБЛ.

Что касается односторонней ХРОЛ при ДААТ, то при сравнении *G.Dauriat et al.* [113] исходов у лиц с ДААТ (n = 17) и ХОБЛ (n = 35), не связанной с ДААТ, в обеих группах через 3–6 мес. получено улучшение показателей $ОФВ_1$, напряжения кислорода в артериальной крови, уменьшение одышки. В группе больных с ДААТ через 12 мес. исчезало положительное влияние на пройденное расстояние при выполнении 6-МШТ, но сохранялись более высокий показатель $ОФВ_1$ и менее выраженная одышка.

Эти исследования были выполнены 10 лет назад или ранее, после чего произошли значительные изменения в отборе больных, методике операции; в РКИ последних лет используются методики для нехирургического уменьшения объема легочной ткани (например, эндобронхиальные клапаны (ЭБК), эндобронхиальные спирали, герметизация части легкого, термическая паровая аблация). Отбор больных в настоящее время ведется многопрофильным коллективом с участием лечащего врача, хирурга, рентгенолога и интервенционного бронхолога с опытом выполнения редукции объема легких (РОЛ). Известно, что для больных с поздними стадиями заболевания и, следовательно, с более высоким риском, ключевым фактором при многопрофильном обследовании является соотношение риска / пользы от вмешательства. Улучшились краткосрочные конечные показатели при ХРОЛ, вероятно, как отражение более тщательного отбора больных, многопрофильного подхода и использования в большинстве случаев минимально инвазивных методик (видеоассистированная торакоскопическая (ВАТС) хирургия), а также одностороннего вмешательства вместо двустороннего. Пока неизвестно, насколько такой подход повлияет на отдаленные исходы. Однако в последние 20 лет летальность после ХРОЛ составляет 3 % [114] как при нижне-, так и при верхнедолевой локализации эмфиземы; при односторонней ХРОЛ летальность также очень низкая [115].

В настоящее время разрабатываются множество терапевтических методик, которые смогут применяться при специфических паттернах эмфиземы. Лучше всего изучены эндобронхиальные спирали и ЭБК. Эффективность эндобронхиальной спирали исследована у больных с эмфиземой, при этом получено достоверное увеличение дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, $ОФВ_1$ и КЖ. В лечении некоторых больных с эмфиземой, обусловленной ДААТ, использовалась эндобронхиальная спираль, но в этой специфической подгруппе больных улучшения не достигнуто. По результатам исследования продемонстрировано увеличение заболеваемости и, следовательно, персонифицированное соотношение риска и пользы является критическим [116, 117]. ЭБК представляют собой однонаправленные клапаны, которые помещают с помощью бронхоскопа в дыхательные пути пораженной доли. В целом ХРОЛ эффективна у тщательно отобранных больных. При использовании ЭБК ключевым моментом, определяющим успешный исход, является отсутствие коллатеральной вентиляции между пораженной и непораженными долями легкого. В одном из недавних РКИ продемонстрировано значительное увеличение дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, $ОФВ_1$ и КЖ через 6 мес.; показано также, что специалисты медицинских центров должны осознавать потенциальный риск развития пневмоторакса, связанного с раздуванием непораженной доли легкого, и осуществлять постановку и поддержание ЭБК в соответствии с высокими стандартами [118]. В исследование также были включены некоторые больные с ДААТ, которым также установлены ЭБК. Однако в связи с низкой распространенностью ДААТ в настоящее время отсутствуют крупные исследования, в которых детально оценивались бы эффективность эндобронхиальных спиралей, ЭБК или ХРОЛ исключительно у лиц с ДААТ. В отличие от ЭБК, эндобронхиальные спирали могут применяться у пациентов с гомогенной эмфиземой вне зависимости от коллатеральной вентиляции, но данные специально для больных с ДААТ отсутствуют. Обнадеживающие результаты применения ЭБК означают, что врачи специализированных отделе-

ний РОЛ теперь не отказываются от таких методов терапии у больных с ДААТ, хотя требуются дальнейшие исследования этой проблемы.

Положения:

- хирургическое уменьшение объема легких и постановка ЭБК могут обсуждаться у отдельных больных с ДААТ, но требуются дальнейшие исследования для уточнения места такой терапии;
- оптимальные результаты таких методик можно получить при тщательной оценке риска и пользы с участием многопрофильного коллектива врачей с опытом РОЛ и ведения больных с ДААТ.

Трансплантация легких при эмфиземе, связанной с дефицитом α_1-антитрипсина

Тяжелая эмфизема, связанная с ДААТ, составляет 5,4 % всех трансплантаций легких, выполненных в 1995–2004 гг.[1] После публикации последнего документа ATS / ERS [3] появилось несколько исследований, в которых сообщаются результаты трансплантации легких во многих известных трансплантационных центрах разных стран, но все эти исследования были ретроспективными. *M. de Perrot et al.* [119] сообщается о повышении ранней летальности из-за сепсиса и снижении 10-летней выживаемости после трансплантации легких у больных с ДААТ по сравнению с обычными лицами с ХОБЛ без ДААТ. Аналогичным образом *G.Thabut et al.* [120] показана меньшая выживаемость пациентов с ДААТ по сравнению с больными ХОБЛ без ДААТ. Это может быть связано с сопутствующим избыточным воспалительным процессом при инфекции в посттрансплантационном периоде у больных с ДААТ [121, 122], что, в свою очередь, связано со снижением противовоспалительной функции ААТ [123]. Однако повышение ранней летальности у больных с ДААТ в посттрансплантационном периоде не подтверждается другими исследованиями, например, *C.M.Burton et al.* [124], по данным которых различий в ранней и поздней летальности у больных с ДААТ по сравнению с лицами с ХОБЛ без ДААТ не установлено.

Что касается посттрансплантационной выживаемости по сравнению с больными с ДААТ, не переносившими трансплантацию легких, *H.A.Tanash et al.* [125] сделан вывод, что при трансплантации существенно (с 5 до 11 лет) повышается выживаемость по сравнению с больными с ДААТ, не переносившими трансплантацию легких, сопоставимыми по показателям $ОФВ_1$, возрасту, полу и анамнезу курения. Наиболее частыми причинами смерти являлись легочная инфекция у посттрансплантационных больных и дыхательная недостаточность – у контрольных пациентов. В отличие от этого исследования, британскими авторами [126] также анализированы данные больных с ДААТ, сопоставимых по $ОФВ_1$, возрасту и полу, переносивших и не перенесивших трансплантацию легких; обнаружено, что у лиц с ДААТ, перенесших трансплантацию легких, исходно отмечались более низкие показатели ДСЛ и КЖ, по сравнению с пациентами, у которых трансплантация легких не выполнялась. При последующей коррекции по КЖ (SGRQ), ДСЛ и дотрансплантационной скорости снижения легочной функции показано, что в случае трансплантации легких не повышается послеоперационная выживаемость, хотя существенно улучшается КЖ. Эти противоречащие друг другу результаты продемонстрировали, насколько сложно оценить улучшение выживаемости после трансплантации легких; в исследованиях по сравнению сопоставимых групп больных с трансплантацией и без таковой априори заложены систематические ошибки [127]. Таким образом, преимущества трансплантации с точки зрения выживаемости остаются невыясненными, и, следовательно, основное показание к трансплантации должно быть связано с улучшением КЖ.

При отборе кандидатов для трансплантации легких крайне важна оценка сопутствующих заболеваний, а у больных с ДААТ особое значение имеет состояние печени [128]. В некоторых медицинских центрах систематически выполняется биопсия печени у кандидатов на трансплантацию легких, хотя наличие заболевания печени само по себе не является противопоказанием к трансплантации легких у этих больных. В мире существует опыт одновременной успешной трансплантации легких и печени.

Положения:

- улучшение выживаемости после трансплантации легких у больных с ДААТ остается неопределенным;
- в целом у больных с ДААТ при трансплантации легких улучшается КЖ;
- время направления к трансплантологу, скорость снижения легочной функции, состояние здоровья и социальная поддержка различаются у разных больных, но могут влиять на предтрансплантационную оценку;
- требуется дальнейшее изучение роли ЗТ в посттрансплантационном периоде.

Новые направления исследований при дефиците α_1-антитрипсина

Существует несколько аспектов поражения легких при дефиците ААТ, при которых требуются дальнейшие исследования. Основными темами новых исследований являются:

- биомаркеры прогрессирования эмфиземы при ДААТ;
- биомаркеры ответа на ЗТ;
- изучение минимальной клинически значимой разницы в скорости снижения плотности легочной ткани;

[1] International Society for Heart and Lung Transplantation. *Available at: https://www.ishlt. org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry* [Accessed March 15, 2017].

Пульмонология. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

- персонифицированная ЗТ с индивидуальным выбором режима терапии;
- развитие генетической и регенеративной терапии;
- другие виды лечения, такие как биохимические ингибиторы нейтрофильных протеиназ;
- разработка специфических конечных показателей, оцениваемых самими больными с ДААТ;
- эффективность ЗТ после трансплантации легких у больных с ДААТ.

Организация медицинской помощи: консультативные центры и регистры

В связи с низкими распространенностью и диагностикой ДААТ это заболевание считается редким. Для отдельного врача или медицинского учреждения почти невозможно накопить достаточный опыт в диагностике и ведении этого заболевания. Таким образом, медицинская помощь для лиц с ДААТ лучше всего налажена в специализированных медицинских центрах экспертного уровня, в условиях которых может быть обеспечен высочайший стандарт ведения и консультирования больных и их родственников, а также внесен вклад в накопление информации о заболевании. Оптимальный формат организации медицинской помощи больным с ДААТ в специализированном консультативном центре представлен на рис. 3, хотя возможно использование и других схем.

Европейской комиссией также рекомендуется развитие консультативных центров для редких заболеваний. Основанные в рамках Европейской консультативной сети (*European reference networks* – ERN) медицинские центры для редких заболеваний долж-

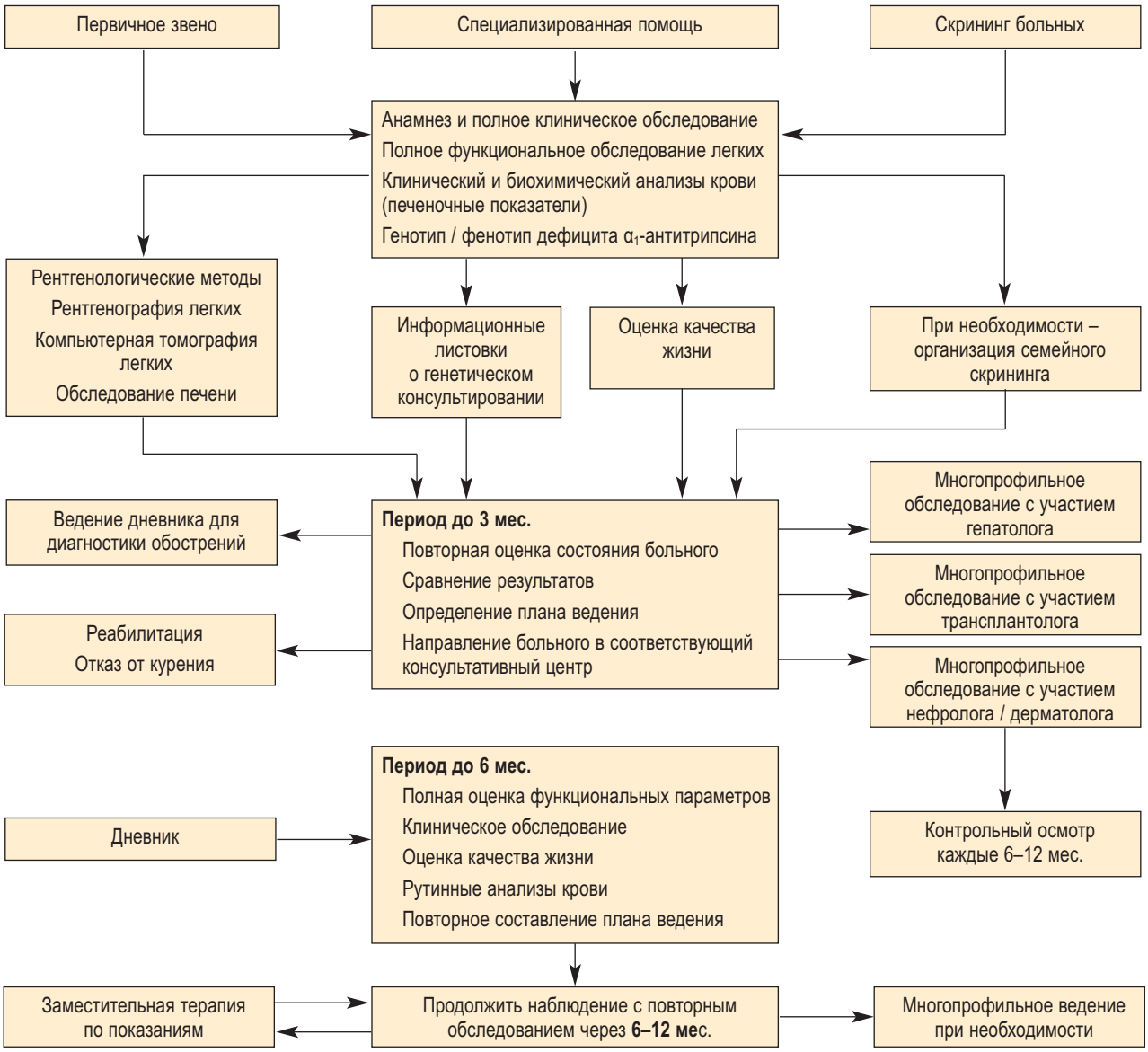


Рис. 3. Предполагаемая схема обследования больных с дефицитом α_1-антитрипсина в консультативном центре. В данном алгоритме представлена существующая практика лечения больных с дефицитом α_1-антитрипсина и их родственников первой линии членами Рабочей группы (не является рекомендацией)

Figure 3. Proposal for service provision by a reference centre in α_1-antitrypsin deficiency (AATD). This algorithm describes the current practice of how members of the task force treat patients with AATD and is not provided as a general recommendation

Таблица 4
Требования к консультативному центру по редким заболеваниям[2]
Table 4
Criteria required for reference centres for rare diseases[2]

Соответствующие возможности диагностики, мониторирования и ведения больных с признаками благоприятного исхода
Достаточные возможности для экспертного заключения, постановки или подтверждения диагноза, разработки и выполнения рекомендаций качественной клинической практики, использования конечных показателей и контроля качества
Возможности осуществления многопрофильного подхода в обследовании и ведении больных
Экспертиза высокого уровня и соответствующий опыт работы, подтвержденный публикациями, грантами или наградами, участие в обучении специалистов
Активное участие в научных исследованиях
Участие в эпидемиологических исследованиях, в т. ч. при создании регистров
Тесные связи и сотрудничество с другими экспертными центрами на национальном и международном уровнях
Тесные связи и сотрудничество с ассоциациями пациентов, если таковые существуют
Обучение, информирование и сотрудничество с больными для их психологической поддержки
Несмотря на то, что критерий ENCR должен соответствовать большинству из перечисленных, эти критерии определяются конкретным заболеванием или группами заболеваний, с которыми работает консультативный центр

Примечание: ENCR (*European National Centre of Excellence*) – Европейский национальный центр усовершенствования[2].

ны быть также и научно-исследовательскими центрами, по результатам работы которых обновлялись бы и пополнялись современные научные данные, а при лечении больных обеспечивался бы доступ к разным видам лечения по необходимости. Деятельность ERN должна отражать потребность в медицинской помощи и экспертизе на всей территории Европейского Союза (ЕС). В документе Европейской комиссии (2006) четко определены требования к консультативному центру для редких заболеваний (табл. 4)[2].

В консультативном центре должен быть разработан регистр его активности и собрана проспективная информация о течении заболевания у наблюдаемых. Эти данные могут передаваться на национальный и международный уровень и лечь в основу регистров больных с ДААТ. Создание регистров крайне важно, т. к. это единственный способ эффективного сбора информации о клинических характеристиках и течении редких заболеваний, включая ДААТ, и ответа больных на лечение.

Европа явилась пионером в создании национальных регистров больных с ДААТ. Первые регистры были созданы в Швеции [15] и Дании [16] в 1970-х годах, а затем – в Нидерландах, Испании, Италии, Германии, Ирландии и Великобритании. Позже были созданы регистры в Швейцарии, Латвии, Эстонии, Чехии, Польше, Австрии, Бельгии и Франции. Однако низкая распространенность заболевания стимулирует организацию международных регистров, выходящих за пределы Европы, но с преобладанием европейских стран. Регистр *Alpha One International Registry* (AIR) был основан в 1997 г. [9] по рекомендациям ВОЗ о создании регистров для больных с ДААТ [25]. AIR стал успешной платформой для проведения клинических исследований новых и прежних методов лечения этого заболевания и внес существенный вклад в углубление знаний врачей о заболевании по всей Европе [129].

Положения:

- согласно документам ЕС, ведение пациентов с ДААТ должно осуществляться под наблюдением консультативного центра на национальном или региональном уровне;
- систематический сбор информации о клинических характеристиках и течении заболевания у лиц с ДААТ в национальных и международных регистрах будет углублять знания об этой болезни и ее оптимальном лечении;
- для многих больных с ДААТ пульмонологическая служба является первым шагом к постановке диагноза, включая индивидуализированное обследование и наблюдение соответственно риску пациента и установленному фенотипу поражения легких. При многопрофильном подходе обеспечивается наилучшее качество медицинской помощи.

Доступность оптимальной медицинской помощи и заместительной терапии при дефиците α_1-антитрипсина в Европе

В Европе многие решения, связанные с обеспечением медицинской помощи, ведением больных и назначением лекарственных препаратов, принимаются местными организаторами здравоохранения, агентствами по оценке медицинских технологий и финансирующими органами. Это приводит к различиям в стандартах медицинской помощи для больных с ДААТ, оценке оптимальной медицинской помощи, клинической экспертизы и эффективной терапии в разных странах. В частности доступность дорогостоящей терапии редких заболеваний, такой как ЗТ при дефиците ААТ, может значительно различаться [130]. В некоторых странах, таких как Германия, Италия, Испания, Португалия, Франция и др., ЗТ полностью оплачивается государством.

[2] *http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/contribution_policy.pdf*

Пульмонология. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

Однако в большинстве стран Восточной Европы и в некоторых странах Западной Европы, таких как Великобритания, Ирландия, Дания и Швеция (табл. 5), государство не возмещает расходы больного на ЗТ.

Организаторами здравоохранения прикладываются возрастающие усилия к тому, чтобы больные с редкими заболеваниями, такими как ДААТ, получали своевременный и адекватный доступ к высококачественной медицинской помощи. Можно привести следующие примеры таких инициатив: рекомендации Европейского Совета по деятельности в области редких заболеваний, которые обязали всех

Таблица 5
Описание доступности лечения для больных с дефицитом α_1-антитрипсина в некоторых странах Восточной и Западной Европы
Table 5
Description of access to care for alfa-1-antitrypsin deficiency patients in some Eastern and Western European countries

Страна	Популяция, млн*	Национальные центры, *n*	Локализация национальных центров	Пациенты с ДААТ			
				наблюдение	доступность ЗТ	больные, получающие ЗТ, *n*	Возмещение стоимости лечения**
Центры Восточной Европы							
Болгария	7,09	0	0	В университетских клиниках на индивидуальной основе	Ограниченная доступность	0	Стоимость лечения не покрывается общедоступным медицинским страхованием
Хорватия	4,22	0	0	То же	Недоступна	0	То же
Чехия	10,55	1	Больница *Thomayer,* Прага	В национальном центре; больные (*n* = 63) с фенотипом PiZZ	Не ограничена	21	Стоимость лечения покрывается общедоступным медицинским страхованием в 100 % случаев
Венгрия	9,81	4	Планируется организовать 4 национальных центра при университетах (2016)	В национальных центрах	Недоступна	0	Стоимость лечения не покрывается общедоступным медицинским страхованием
Латвия	1,95	1	Центр по туберкулезу и легочным заболеваниям, больница Восточного Университета (Рига, Латвия)	В национальных центрах	Ограниченная доступность	1	То же
Польша	38,59	1	Национальный институт туберкулеза и легочных заболеваний в Варшаве; Мемориальный институт здоровья детей в Варшаве	В национальном центре (*n* = 70)	Недоступна	0	– " –
Румыния	19,34	1	Институт пульмонологии *Marius Nasta,* Бухарест	В национальном центре (*n* = 7)	Недоступна	0	– " –
Россия	143,44	0	0	В университетских клиниках на индивидуальной основе	Недоступна	7	– " –
Сербия	8,80	0	0	То же	Недоступна	0	– " –
Словакия	5,43	3	Планируется организовать центры в Кошице, Братиславе, Вышни Хаги	В национальных центрах	Ограниченная доступность	1	Каждый случай обсуждается индивидуально с медицинскими страховыми компаниями
Словения	2,09	0	0	Нет информации	Недоступна	0	Стоимость лечения не покрывается общедоступным медицинским страхованием
Западноевропейские страны							
Австрия	8,49	8	Вена, Зальцбург, Грас, Хергас-Энценбах, Вельс-Грискирхен, Наттерс, Клагенфурт, Хоэнемс	Врачами общей практики	Не ограничена	130	Стоимость лечения покрывается общедоступным медицинским страхованием в 100 % случаев
Бельгия	11,48	Нет информации	По всей стране	Пульмонологами университетских и местных больниц	Не ограничена	156	Стоимость лечения покрывается общедоступным медицинским страхованием в 100 % случаев, но только для больных, начавших лечение до 2010 г. После 2010 г. новые больные не получают возмещения стоимости лечения
Дания	5,70	1	Копенгаген	В университетских клиниках наблюдаются больные на индивидуальной основе	Недоступна	0	Стоимость лечения не покрывается общедоступным медицинским страхованием

Продолжение табл. 5 см. на стр. 290

Окончание табл. 5. Начало см. на стр. 289

Франция	64,73	Нет информации	По всей стране	В университетских и местных больницах, в частных клиниках	Не ограничена (для больных с генотипами PiSZ и PiZZ)	> 300	Стоимость лечения покрывается общедоступным медицинским страхованием в 100 % случаев
Германия	80,68	60	То же	То же	Не ограничена	> 1 000	То же
Италия	59,80	> 20	– " –	Пульмонологами университетских и местных больниц	То же	115	– " –
Ирландия	4,72	1	Дублин	В национальном центре	Ограниченная доступность	23	Стоимость лечения не покрывается общедоступным медицинским страхованием
Нидерланды	15,1	1	Медицинский центр Университета Лейдена	То же	Недоступна	0	То же
Португалия	10,29	27	По всей стране	В университетских и местных больницах	Не ограничена	118	Стоимость лечения покрывается общедоступным медицинским страхованием в 100 % случаев
Испания	46,05	> 40	То же	Пульмонологами университетских и местных больниц	То же	170	То же
Великобритания	65,20	5	Бирмингем, Эдинбург, Кембридж, Ковентри, Лондон	Экспертами в крупных центрах и пульмонологами в местных больницах	Недоступна, кроме некоторых конкретных больных с панникулитом (незарегистрированное показание)	0	Полностью, если лечение данного больного одобрено местными уполномоченными представителями национальной системы здравоохранения Англии

Примечание: ЗТ – заместительная терапия; ДААТ – дефицит α_1-антитрипсина; данные предоставлены: К.Шмид-Шерцер (Австрия); Ж.Хутсебаут (Бельгия); К.Костов (Болгария); Н.Тудорич (Хорватия); Я.Шлумски (Чехия); А.Диркссен (Дания); Г.Табу (Франция); К.Вогельмейер (Германия); А.Сомфай (Венгрия); Н.Г.МакЭлвани (Ирландия); И.Ферраротти (Италия); А.Крамс (Латвия); Ж.Штольк (Нидерланды); Дж.Хоростовска-Винимко (Польша); М.Сусена (Португалия); Р.Ульмеану (Румыния); К.Зыков (Россия); Б.Миленкович (Сербия); И.Солович (Словакия); М.Миравитлс (Испания); Р.А.Стокли (Великобритания); * – информация получена на сайте www.worldometers.info; ** – состояние на январь 2017 г.
Notes. Data were provided by: Karin Schmid-Scherzer (Austria); Jacques Hutsebaut (Belgium); Kosta Kostov (Bulgaria); Neven Tudoric (Croatia); Jan Chlumsky (Czech Republic); Asger Dirksen (Denmark); Gabriel Thabut (France); Claus Vogelmeier (Germany); Attila Somfay (Hungary); Noel G. McElvaney (Ireland); Ilaria Ferrarotti (Italy); Alvils Krams (Latvia); Jan Stolk (the Netherlands); Joanna Chorostowska-Wynimko (Poland); Maria Sucena (Portugal); Ruxandra Ulmeanu (Romania); Kirill Zykov (Russia); Branislava Milenkovic (Serbia); Ivan Solovic (Slovakia); Marc Miravitlles (Spain); Robert A. Stockley (UK). *, information from www.worldometers.info; **, status in January 2017.

членов ЕС к концу 2013 г. разработать национальные планы и национальную политику по редким заболеваниям[3]; Европейская сеть агентств по оценке медицинских технологий (EUnetHTA), направленная на разработку надежной, своевременной, понятной информации, которая может распространяться между странами для дальнейшей оценки медицинских технологий в европейских странах[4]; пилотный проект Европейского медицинского агентства по развитию медицины, который обеспечит ранний и прогрессивный доступ больного к ресурсам здравоохранения[5].

При отсутствии законодательства, которое регулировало бы медицинскую помощь и доступность ЗТ и других специфических видов лечения для больных с ДААТ во всех странах Европы, улучшить практическое положение может только сотрудничество руководителей здравоохранения и постоянное совершенствование существующей доказательной базы по клинической и экономической эффективности терапии ДААТ.

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

[3] *http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN*
[4] *http://www.eunethta.eu*
[5] European Medicines Agency. Adaptive pathways. *www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp*

Литература / References

1. Laurell C.B., Eriksson S. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013; 10 (Suppl. 1): 3–8. DOI: 10.3109/15412555.2013.771956.
2. Blanco I., de Serres F.J., Fernández-Bustillo E. et al. Estimates of the prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency PI*S and PI*Z alleles and the numbers at risk in Europe countries. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 77–84. DOI: 10.1183/09031936.06.00062305.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (7): 818–900. DOI: 10.1164/rccm.168.7.818.
4. Eriksson S. Pulmonary emphysema and alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Med. Scand.* 1964; 175: 197–205.
5. Casas F., Blanco I., Martínez M.T. et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin

Пульмонология. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51 (4): 185–192. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.05.008.
6. Marciniuk D.D., Hernandez P., Balter M. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can. Respir. J.* 2012; 19: 109–116. DOI: 10.1155/2012/920918.
7. Sandhaus R.A., Turino G., Brantly M.L. et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2016; 3 (3): 668–682. DOI: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182.
8. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1 antitrypsin. The alpha-1 antitrypsin deficiency registry study group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (1): 49–59. DOI: 10.1164/ajrccm.158.1.9712017.
9. Luisetti M., Miravitlles M., Stockley R.A. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a report from the 2nd meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genoa, Italy), 2001. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (4): 1050–1056. DOI: 10.1183/09031936.02.00302502.
10. Sveger T. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficency detected by screening of 200,000 infants. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294 (24): 1316–1321. DOI: 10.1056/NEJM197606102942404.
11. Stockley R.A. Antitrypsin deficiency assessment and programme for treatment (ADAPT): the United Kingdom registry. *COPD.* 2015; 12 (Suppl. 1): 63–68. DOI: 10.3109/15412555.2015.1021911.
12. Wood A.M., Needham M., Simmonds M.J. et al. Phenotypic differences in alpha-1 antitrypsin deficient sibling pairs may relate to genetic variation. *COPD.* 2008; 5 (6): 353–359. DOI: 10.1080/15412550802522320.
13. Stolk J., Cooper B.G., Stoel B. et al. Retinoid treatment of emphysema in patients on the alpha-1 International registry. The repair study: study design, methodology and quality control of study assessments. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2010; 4 (6): 319–332. DOI: 10.1177/1753465810379617.
14. Holme J., Stockley R.A. Radiologic and clinical features of COPD patients with discordant pulmonary physiology: lessons from alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest.* 2007; 132 (3): 909–915. DOI: 10.1378/chest.07-0341.
15. Piitulainen E., Montero L.C., Nystedt-Düzakin M. et al. Lung function and CT densitometry in subjects with alpha-1 antitrypsin deficiency and healthy controls at 35 years of age. *COPD.* 2015; 12 (2): 162–167. DOI: 10.3109/15412555.2014.922068.
16. Piitulainen F., Tornling G., Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax.* 1997; 52 (3): 244–248. DOI: 10.1136/thx.52.3.244.
17. Tanash H.A., Nilsson P.M., Nilsson J.A., Piitulainen E. Survival in severe alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir. Res.* 2010; 11: 44. DOI: 10.1186/1465-9921-11-44.
18. Ward H., Turner A.M., Stockley R.A. Spirometric and gas transfer discordance in alpha-1 antitrypsin deficiency; patient characteristics and progression. *Chest.* 2014; 145 (6): 1316–1324. DOI: 10.1378/chest.13-1886.
19. Parr D.G., Stoel B.C., Stolk J., Stockley R.A. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (11): 1172–1178. DOI: 10.1164/rccm.200406-761OC.
20. Stockley R.A., Edgar R.G., Pillai A., Turner A.M. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int. J. Chron Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1745–1756. DOI: 10.2147/COPD.S111508.
21. Dawkins P.A., Dawkins C.L., Wood A.M. et al. Rate of progression of lung function impairment in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (6): 1338–1344. DOI: 10.1183/09031936.00061208.
22. Parr D.G., Stoel B.C., Stolk J., Stockley R.A. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2006; 61 (6): 485–490. DOI: 10.1136/thx.2005.054890.
23. Piitulainen E., Tanash H.A. The clinical profile of subjects included in the Swedish National Register on individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD.* 2015; 12 (Suppl. 1): 36–41. DOI: 10.3109/15412555.2015.1021909.
24. Piras B., Ferrarotti I., Lara B. et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α_1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respi. J.* 2013; 42 (1): 54–64. DOI: 10.1183/09031936.00104712.
25. Alpha-1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull. World Health Organization. 1997; 75 (5): 397–415.
26. Ledue T.B., Collins M.F. Development and validation of 14 human serum protein assays on the Roche cobas® c 501. *J. Clin. Lab. Anal.* 2011; 25 (1): 52–60. DOI: 10.1002/jcla.20430.
27. Costa X., Jardi R., Rodriguez F. et al. Simple method for alpha-1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (6): 1111–1115.
28. Gorrini M., Ferrarotti I., Lupi A. et al. Validation of a rapid, simple method to measure alpha1-antitrypsin in human dried blood spots. *Clin. Chem.* 2006; 52 (5): 899–901. DOI: 10.1373/clinchem.2005.062059.
29. Zillmer L.R., Russo R., Manzano B.M. et al. Validation and development of an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1-antitrypsin levels in dried blood spots from patients with COPD. *J. Bras. Pneumol.* 2013; 39 (5): 547–554. DOI: 10.1590/S1806-37132013000500004.
30. Blanco I., Bueno P., Diego I. et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 561–569. DOI: 10.2147/COPD.S125389.
31. Miravitlles M., Herr C., Ferrarotti I. et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 960–968. DOI: 10.1183/09031936.00069709.
32. Zerimech F., Hennache G., Bellon F. et al. Evaluation of a new Sebia isoelectrofocusing kit for alpha-1-antitrypsin phenotyping with the Hydrasys System. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008; 46 (2): 260–263. DOI: 10.1515/CCLM.2008.036.
33. Greene D.N., Elliott-Jelf M.C., Straseski J.A. et al. Facilitating the laboratory diagnosis of α_1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Clin Pathol.* 2013; 139 (2): 184–191. DOI: 10.1309/AJCP6XBK8ULZXWFP.
34. Ferrarotti I., Thun G.A., Zorzetto M. et al. Serum levels and genotype distribution of α_1-antitrypsin in the general population. *Thorax.* 2012; 67 (8): 669–674. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201321.
35. Orrù G., Faa G., Pillai S. et al. Rapid PCR real-time genotyping of M-Malton alpha-1-antitrypsin deficiency

alleles by molecular beacons. *Diagn. Mol. Pathol.* 2005; 14 (4): 237–244.
36. Denden S., Lakhdar R., Keskes N.B. et al. PCR-based screening for the most prevalent alpha-1-antitrypsin deficiency mutations (PI S, Z, and Mmalton) in COPD patients from Eastern Tunisia. *Biochem. Genet.* 2013; 51 (9–10): 677–685. DOI: 10.1007/s10528-013-9597-6.
37. Belmonte I., Montoto L., Miravitlles M. et al. Rapid detection of Mmalton α_1-antitrypsin deficiency allele by real-time PCR and melting curves in whole blood, serum and dried blood spot samples. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54 (2): 241–248. DOI: 10.1515/cclm-2015-0297.
38. Soini S. Genetic testing legislation in Western Europe – a fluctuating regulatory target. *J. Community Genet.* 2012; 3 (2): 143–153. DOI: 10.1007/s12687-012-0078-0.
39. Hruban R.H., Meziane M.A., Zerhouni E.A. et al. High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136 (4): 935–940. DOI: 10.1164/ajrccm/136.4.935.
40. Hayhurst M.D., MacNee W., Flenley D.C. et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet.* 1984; 2 (8398): 320–322. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)92689-8.
41. Gould G.A., MacNee W., McLean A. et al. CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement–an essential defining feature of human emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137(2): 380–392. DOI: 10.1164/ajrccm/137.2.380.
42. Gevenois P.A., de Maertelaer V., De Vuyst P. et al. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (2): 653–657. DOI: 10.1164/ajrccm.152.2.7633722.
43. Gevenois P.A., De Vuyst P., de Maertelaer V. et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (1): 187–192. DOI: 10.1164/ajrccm.154.1.8680679.
44. Muller N.L., Staples C.A., Miller R.R., Abboud R.T. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest.* 1988; 94 (4): 782–787. DOI: 10.1378/chest.94.4.782.
45. Gould G.A., Redpath A.T., Ryan M. et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (2): 141–146.
46. Kinsella M., Muller N.L., Abboud R.T. et al. Quantitation of emphysema by computed tomography using a "density mask" program and correlation with pulmonary function tests. *Chest.* 1990; 97 (2): 315–321. DOI: 10.1378/chest.97.2.315.
47. Dowson L.J., Guest P.J., Hill S.L. et al. High-resolution computed tomography scanning in alpha1-antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *Eur. Respir. J.* 2001; 17(6): 1097–1104.
48. Dowson L.J., Newall C., Guest P.J. et al. Exercise capacity predicts health status in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (4): 936–941. DOI: 10.1164/ajrccm.163.4.2007048.
49. Stolk J., Ng W.H., Bakker M.E. et al. Correlation between annual change in health status and computer tomography derived lung density in subjects with alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003; 58 (12): 1027–1030. DOI: 10.1136/thorax.58.12.1027.
50. Dowson L.J., Guest P.J., Stockley R.A. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10, Pt 1): 1805–1809. DOI: 10.1164/ajrccm.164.10.2106036.
51. Dirksen A., Dijkman J.H., Madsen F. et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, Pt 1): 1468–1472. DOI: 10.1164/ajrccm.160.5.9901055.
52. Dirksen A., Piitulainen E., Parr D.G. et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (6): 1345–1353. DOI: 10.1183/09031936.00159408.
53. Chapman K.R., Burdon J.G., Piitulainen E. et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α_1-antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386 (9991): 360–368. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60860-1.
54. Schluchter M.D., Stoller J.K., Barker A.F. et al. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3, Pt 1): 796–801. DOI: 10.1164/ajrccm.161.3.9906011.
55. Plasma protein therapeutics association (PPTA). Clinical and surrogate endpoints for evaluating efficacy of alpha-1-proteinase Inhibitor (human) augmentation therapy. Available at: *http://www.pptaglobal.org/images/regulatory/FDAA09009_A1-PIStatement_BPAC_final.pdf*
56. Stolk J., Dirksen A., van der Lugt A.A. et al. Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Invest. Radiol.* 2001; 36 (11): 648–651.
57. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 153–161. DOI: 10.1183/09031936.05.00034505.
58. Hersh C.P., Dahl M., Ly N.P. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax.* 2004; 59 (10): 843–849. DOI: 10.1136/thx.2004.022541.
59. Dahl M., Tybjaerg-Hansen A., Lange P. et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136 (4): 270–279.
60. Sørheim I.C., Bakke P., Gulsvik A. et al. α_1-Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest.* 2010; 138 (5): 1125–1132. DOI: 10.1378/chest.10-0746.
61. Molloy K., Hersh C.P., Morris V.B. et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α_1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (4): 419–427. DOI: 10.1164/rccm.201311-1984OC.
62. Dahl M., Hersh C.P., Ly N.P. et al. The protease inhibitor PI*S allele and COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 67–76. DOI: 10.1183/09031936.05.00135704.
63. Bartmann K., Fooke-Achterrath M., Koch G. et al. Heterozygosity in the Pi-system as a pathogenetic cofactor in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 66 (4): 284–296.
64. Seersholm N., Kok-Jensen A. Intermediate alpha-1-antitrypsin deficiency PiSZ: a risk factor for pulmonary emphysema? *Respir. Med.* 1998; 92 (2): 241–245.

65. Lara B., Miravitlles M. Spanish registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency; comparison of the characteristics of PISZ and PIZZ individuals. *COPD*. 2015; 12 (Suppl. 1): 27–31. DOI: 10.3109/15412555.2015.1021912.
66. Green C.E., Vayalapra S., Hampson J.A. et al. PiSZ alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD): pulmonary phenotype and prognosis relative to PiZZ AATD and PiMM COPD. *Thorax*. 2015; 70 (10): 939–945. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206906.
67. Cox D.W., Levison H. Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of alpha-1-antitrypsin (null homozygotes). *Am. Rev. Respir. Dis*. 1988; 137 (2): 371–375. DOI: 10.1164/ajrccm/137.2.371.
68. Cook L., Janus E.D., Brenton S. et al. Absence of alpha-1-antitrypsin (Pi Null Bellingham) and the early onset of emphysema. *Aust. N. Z. J. Med*. 1994; 24 (3): 263–269. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1994.tb02170.x.
69. Fregonese L., Stolk J., Frants R.R., Veldhuisen B. Alpha-1 antitrypsin Null mutations and severity of emphysema. *Respir. Med*. 2008; 102 (6): 876–884. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.009.
70. Rodríguez-Frías F., Miravitlles M., Vidal R. et al. Rare alpha-1-antitrypsin variants: are they really so rare? *Ther. Adv. Respi.r Dis*. 2012; 6 (2): 79–85. DOI: 10.1177/1753465811434320.
71. Ferrarotti I., Carroll T.P., Ottaviani S. et al. Identification and characterisation of eight novel SERPINA1 Null mutations. *Orphanet J. Rare. Dis*. 2014; 9: 172. DOI: 10.1186/s13023-014-0172-y.
72. Carroll T.P., O'Connor C.A., Floyd O. et al. The prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency in Ireland. *Respir. Res*. 2011; 12: 91. DOI: 10.1186/1465-9921-12-91.
73. Kaczor M.P., Sanak M., Libura-Twardowska M., Szczeklik A. The prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. *Respir. Med*. 2007; 101 (12): 2520–2525. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.032.
74. O'Brien M.L., Buist N.R., Murphey W.H. Neonatal screening for alpha1-antitrypsin deficiency. *J. Pediatr*. 1978; 92 (6): 1006–1010.
75. Wall M., Moe E., Eisenberg J. et al. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J. Pediat*. 1990; 116 (2): 248–251.
76. Bernspang E., Sveger T., Piitulainen E. Respiratory symptoms and lung function in 30-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir. Med*. 2007; 101 (9): 1971–1976. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.04.003.
77. Piitulainen E., Mostafavi B., Tanash H.A. Health status and lung function in the Swedish alpha 1-antitrypsin deficient cohort, identified by neonatal screening, at the age of 37–40 years. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon*. Dis. 2017; 12: 495–500. DOI: 10.2147/COPD.S120241.
78. Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A. Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax*. 1994; 49 (7): 695–698. DOI: 10.1136/thx.49.7.695.
79. Thelin T., Sveger T., McNeil T.F. Primary prevention in a high-risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency (ATD). *Acta Paediatr*. 1996; 85 (10): 1207–1212. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb18230.x.
80. McNeil T.F., Sveger T., Thelin T. Psychosocial effects of screening for somatic risk: the Swedish alpha 1 antitrypsin experience. *Thorax*. 1988; 43 (7): 505–507. DOI: 10.1136/thx.43.7.505.
81. Sveger T., Thelin T., McNeil T.F. Neonatal alpha1-antitrypsin screening: parents' views and reactions 20 years after the identification of the deficiency state. *Acta Paediatr*. 1999; 88 (3): 315–318. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb01103.x.
82. Wewers M.D., Casolaro M.A., Sellers S.E. et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N. Engl. J. Med*. 1987; 316 (17): 1055–1062. DOI: 10.1056/NEJM198704233161704.
83. Gøtzsche P.C., Johansen H.K. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1-antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010; (7): CD007851. DOI: 10.1002/14651858.CD007851.
84. Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 2009; 6 (3): 177–184.
85. Stockley R.A., Parr D.G., Piitulainen E. et al. Therapeutic efficacy of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir. Res*. 2010; 11: 136. DOI: 10.1186/1465-9921-11-136.
86. Gøtzsche P.C., Johansen H.K. Intravenous alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016; (9): CD007851. DOI: 10.1002/14651858.CD007851.
87. McElvaney N.G., Burdon J., Holmes M. et al. Long-term efficacy and safety of α_1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α_1-antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir. Med*. 2017; 5 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30430-1.
88. Stoller J.K., Rouhani F., Brantly M. et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha-1-antitrypsin, *Respitin*. *Chest*. 2002; 122 (1): 66–74. DOI: 10.1378/chest.122.1.66.
89. Stocks J.M., Brantly M., Pollock D. et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD*. 2006; 3 (1): 17–23.
90. Stocks J.M., Brantly M.L., Wang-Smith L. et al. Pharmacokinetic comparability of Prolastin(R)-C to Prolastin(R) in alpha-1-antitrypsin deficiency: a randomized study. *BMC Clin. Pharmacol*. 2010; 10: 13. DOI: 10.1186/1472-6904-10-13.
91. Campos M.A., Kueppers F., Stocks J.M. et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). *COPD*. 2013; 10 (6): 687–695. DOI: 10.3109/15412555.2013.800852.
92. Sandhaus R.A., Stocks J., Rouhani F.N. et al. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (alpha1-proteinase inhibitor (human), intravenous). *COPD*. 2014; 11 (1): 17–25. DOI: 10.3109/15412555.2013.804500.
93. Seersholm N., Wencker M., Banik N. et al. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV_1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha-1-AT study group. *Eur. Respir. J*. 1997; 10 (10): 2260–2263.

94. Stoller J.K., Fallat R., Schluchter M.D. et al. Augmentation therapy with alpha-1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest*. 2003; 123 (5): 1425–1434. DOI: 10.1378/chest.123.5.1425.
95. Wencker M., Fuhrmann B., Banik N., Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha-1-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha1-protease inhibitor. *Chest*. 2001; 119 (3): 737–744. DOI: 10.1378/chest.119.3.737.
96. Tonelli A.R., Rouhani F., Li N. et al. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the alpha-1 foundation DNA and tissue bank. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2009; 4: 443–452. DOI: 10.2147/COPD.S8577.
97. Barros-Tizon J.C., Torres M.L., Blanco I. et al. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2012; 6 (2): 67–78. DOI: 10.1177/1753465812438387.
98. Schmidt E.W., Rasche B., Ulmer W.T. et al. Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in PiZ subjects with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Med*. 1988; 84 (6, Suppl. 1): 63–69. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90160-X.
99. Barker A.F., Siemsen F., Pasley D. et al. Replacement therapy for hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest*. 1994; 105 (5): 1406–1410. DOI: 10.1378/chest.105.5.1406.
100. Barker A.F., Iwata-Morgan I., Oveson L., Roussel R. Pharmacokinetic study of alpha-1-antitrypsin infusion in alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1997; 112 (3): 607–613. DOI: 10.1378/chest.112.3.607.
101. Miravitlles M., Vidal R., Torrella M. et al. [Evaluation of replacement therapy in emphysema caused by alpha-1-antitrypsin deficiency]. *Arch. Bronconeumol*. 1994; 30: 479–484 (in Spanish).
102. Schwaiblmair M., Vogelmeier C., Fruhmann G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency – three-year follow-up. *Respiration*. 1997; 64 (1): 10–15. DOI: 10.1159/000196636.
103. Wencker M, Banik N, Buhl R. et al. [Long-term therapy of alpha-1-antitrypsin-deficiency-associated pulmonary emphysema with human alpha-1-antitrypsin]. *Pneumologie*. 1998; 52 (10): 545–552 (in German).
104. Wencker M., Banik N., Buhl R. et al. Long-term treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha-1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur. Respir. J*. 1998; 11 (2): 428–433.
105. Campos M.A., Alazemi S., Zhang G. et al. Exacerbations in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency receiving augmentation therapy. *Respir. Med*. 2009; 103 (10): 1532–1539. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.008.
106. Campos M.A., Alazemi S., Zhang G. et al. Clinical characteristics of subjects with symptoms of alpha-1-antitrypsin deficiency older than 60 years. *Chest*. 2009; 135 (3): 600–608. DOI: 10.1378/chest.08-1129.
107. Subramanian D.R., Jenkins L., Edgar R. et al. Assessment of pulmonary neutrophilic inflammation in emphysema by quantitative positron emission tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (11): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201201-0051OC.
108. Vidal R., Barros-Tizón J.C., Gáldiz J.B. et al. Tolerance and safety of Trypsone: prospective follow-up in alpha-1-antitrypsin deficient subjects with pulmonary emphysema. *Minerva Pneumologica*. 2010; 49 (2): 83–91.
109. Ma S., Lin Y.Y., Cantor J.O. et al. The effect of alpha-1-proteinase inhibitor on biomarkers of elastin degradation in alpha-1-antitrypsin deficiency: an analysis of the RAPID/RAPID extension trials. *Chronic. Obst. Pulm. Dis*. 2017; 4 (1): 34–44. DOI: 10.15326/jcopdf.4.1.2016.0156.
110. Dawkins P.A., Wood A., Nightingale P., Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir. Med*. 2009; 103 (10): 1540–1547. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.004.
111. Green C.E., Parr D.G., Edgar R. et al. Lung density decline associates with mortality in alpha-1-antitrypsin deficient patients. *Respir. Med*. 2016; 112: 81–87. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.007.
112. Stoller J.K., Gildea T.R., Ries A.L. et al. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Ann. Thorac. Surg*. 2007; 83 (1): 241–251. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.080.
113. Dauriat G., Mal H., Jebrak G. et al. Functional results of unilateral lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficient patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2006; 1 (2): 201–206. DOI: 10.2147/copd.2006.1.2.201.
114. Rathinam S., Oey I., Steiner M. et al. The role of the emphysema multidisciplinary team in a successful lung volume reduction surgery programme. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2014; 46 (6): 1021–1026. DOI: 10.1093/ejcts/ezu129.
115. Clark S.J., Zoumot Z., Bamsey O. et al. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin. Med*. (Lond). 2014; 14 (2): 122–127. DOI: 10.7861/clinmedicine.14-2-122.
116. Sciurba F.C., Criner G.J., Strange C. et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315 (20): 2178–2189. DOI: 10.1001/jama.2016.6261.
117. van Geffen W.H., Herth F.J., Deslee G. et al. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir. Med*. 2017; 5 (7): 147–156. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30232-1.
118. Klooster K., ten Hacken N.H., Hartman J.E. et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373 (24): 2325–2335. DOI: 10.1056/NEJMoa1507807.
119. de Perrot M., Chaparro C., McRae K. et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single centre: influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2004; 127 (5): 1493–1501. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.047.
120. Thabut G., Ravaud P., Christie J.D. et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177 (10): 1156–1163. DOI: 10.1164/rccm.200708-1283OC.
121. Trulock E.P. Lung transplantation for alpha 1-antitrypsin deficiency emphysema. *Chest*. 1996; 110 (6, Suppl.): 284S–294S. DOI: 10.1378/chest.110.6_Supplement.284S.
122. King M.B., Campbell E.J., Gray B.H., Hertz M.I. The proteinase-antiproteinase balance in alpha-1-proteinase inhibitor-deficient lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1994; 149 (4, Pt 1): 966–971. DOI: 10.1164/ajrccm.149.4.8143063.
123. Janciauskiene S., Welte T. Well-known and less well-known functions of alpha-1 antitrypsin. Its role in chronic

obstructive pulmonary disease and other disease developments. *Ann. Am Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 4): S280–288. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-468KV.
124. Burton C.M., Milman N., Carlsen J. et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (11): 1834–1843. DOI: 10.1016/j.healun.2005.03.001.
125. Tanash H.A., Riise G.C., Hansson L. et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α_1-antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (12): 1342–1347. DOI: 10.1016/j.healun.2011.07.003.
126. Stone H.M., Edgar R.G., Thompson R.D., Stockley R.A. Lung transplantation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *COPD*. 2016; 13 (2): 146–152. DOI: 10.3109/15412555.2015.1048850.
127. Thabut G. Estimating the survival benefit of lung transplantation: considering the disease course during the wait. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (2): 163–164.
128. Morer L., Choudat L., Dauriat G. et al. Liver involvement in patients with PiZZ-emphysema, candidates for lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2016; 17 (5): 1389–1395. DOI: 10.1111/ajt.14152.
129. Stockley R.A., Luisetti M., Miravitlles M. et al. Ongoing research in Europe: alpha one International registry (AIR) objectives and development. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 582–586. DOI: 10.1183/09031936.00053606.
130. Luisetti M., Balfour-Lynn I.M., Johnson S. et al. Perspectives for improving the evaluation and access of therapies for rare lung diseases in Europe. *Respir. Med.* 2012; 106 (6): 759–768. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.02.016.
131. McElvaney N.G. Diagnosing α_1-antitrypsin deficiency: how to improve the current algorithm. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (135): 52–57. DOI: 10.1183/09059180.10010814.
132. Chorostowska-Wynimko J. Targeted screening programmes in COPD: how to identify individuals with α_1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (135): 40–45. DOI: 10.1183/09059180.00010614.
133. Beletic A., Dudvarski-Ilic A., Milenkovic B. et al. Is an integrative laboratory algorithm more effective in detecting alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with premature chronic obstructive pulmonary disease than AAT concentration based screening approach? *Biochem. Med.* (Zagreb). 2014; 24 (2): 293–298. DOI: 10.11613/BM.2014.032.
134. Balduyck M., Odou M.F., Zerimech F. et al. Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: modalities, indications and diagnosis strategy. *Rev. Mal. Respir.* 2014; 31 (8): 729–745. DOI: 10.1016/j.rmr.2014.06.001.
135. Bornhorst J.A., Procter M., Meadows C. et al. Evaluation of an integrative diagnostic algorithm for the identification of people at risk for alpha1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 128 (3): 482–490. DOI: 10.1309/44J4KBCFQ8E9D1B8.
136. Ferrarotti I., Scabini R., Campo I. et al. Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Transl. Res.* 2007; 150 (5): 267–274. DOI: 10.1016/j.trsl.2007.08.001.
137. Kaczor M.P., Sanak M., Szczeklik A. Molecular diagnostics of α_1-antitrypsin deficiency. *Exp. Opin. Med. Diagn.* 2007; 1(2): 253–265. DOI: 10.1517/17530059.1.2.253.
138. Corda L., Bertella E., Pini L. et al. Diagnostic flow chart for targeted detection of alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir. Med.* 2006; 100 (3): 463–470. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.06.009.
139. Snyder M.R., Katzmann J.A., Butz M.L. et al. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: an algorithm of quantification, genotyping, and phenotyping. *Clin. Chem.* 2006; 52 (12): 2236–2242. DOI: 10.1373/clinchem.2006.072991.
140. Campbell E.J. Alpha1-antitrypsin deficiency: incidence and detection program. *Respir. Med.* 2000; 94 (Suppl. C): S18–21.
141. Stolk J., Stockley R.A., Stoel B.C. et al. Randomised controlled trial for emphysema with a selective agonist of the γ-type retinoic acid receptor. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (2): 306–312. DOI: 10.1183/09031936.00161911.
142. Stolk J., Stockley R.A., Piitulainen E., Stoel B.C. Relationship between change in lung density and long-term progression of lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (1): 114–116. DOI: 10.1164/rccm.201502-0370LE.

Поступила 04.07.18
Received July 04, 2018

УДК 616.24-003.4-004-07(476+470.311)

Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь

Е.И.Кондратьева [1, 2], А.Ю.Воронкова [1, 2], В.И.Бобровничий [3], В.Д.Шерман [1, 2], Е.К.Жекайте [1, 2], В.С.Никонова [1], О.В.Красько [5], С.А.Красовский [4], Н.В.Петрова [1], Н.Н.Чакова [6], О.Г.Новоселова [1, 7], Р.М.Будзинский [1, 2]

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»: 141009, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, с. 1;

3 – Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»: 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83;

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

5 – Государственное научное учреждение «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»: 220012, Республика Беларусь, Минск, ул. Сурганова, 6;

6 – Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»: 220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, 27;

7 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф.Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»: 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

Информация об авторах

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (916) 662-97-60; e-mail: Voronkova111@ya.ru

Бобровничий Владимир Иванович – к. м. н., доцент 2-й кафедры детских болезней Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; тел.: (37529) 643-23-57; e-mail: vbobrovnichi@mail.ru

Шерман Виктория Давидовна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru

Жекайте Елена Кястутисовна – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (925) 367-32-55; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru

Никонова Виктория Сергеевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (915) 401-40-40; e-mail: nikonovavs@mail.ru

Красько Ольга Владимировна – к. т. н., ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики доцент Государственного научного учреждения «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»; тел.: (3754476) 75-2-46; e-mail: krasko@newman.bas-net.by

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Петрова Ника Валентиновна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (985) 194-19-51; e-mail: npetrova63@mail.ru

Чакова Наталья Николаевна – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования генетических процессов Государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»; тел.: (37529) 392-55-34; e-mail: n.chakova@igc.by

Новоселова Ольга Григорьевна – аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-генетик, заведующая медико-генетическим центром Клинико-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф.Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 158-38-11; e-mail: lgnovoselova@gmail.com

Будзинский Роман Михайлович – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (910) 908-92-30; e-mail: Smilebrm@yandex.ru

Резюме

Муковисцидоз (МВ) характеризуется поражением многих органов, но в большинстве случаев доминирует патология респираторного тракта. Общее число больных МВ в течение последнего десятилетия значительно увеличилось, возросли также доля взрослых пациентов и выживаемость, улучшилось качество жизни больных МВ. **Целью** исследования явился сравнительный анализ показателей течения МВ у больных, проживающих в Московском регионе (МР) (Москва и Московская область) и Республике Беларусь (РБ) (Минск и регионы), а также объема медикаментозного лечения. **Материалы и методы.** Настоящая работа представляет собой сравнительный анализ данных пациентов с МВ, проживающих в МР (n = 197) и РБ (n = 110). Анамнестически оценивались следующие клинические данные: хлориды пота при проведении потового теста, микробный пейзаж, нутритивный статус, осложнения течения МВ, проводимая терапия. **Результаты**. Выборки обследованных больных МВ (n = 307), проживающих в МВ и РБ, практически не различались по частоте встречаемости мутации F508del и CFTRdele2,3, синегнойной инфекции в группах детей, показателям функции легких, полу и возрасту (до 18 лет). Применялись единые методы диагностики заболевания (потовые тесты, ДНК-диагностика). Различия отмечены по частоте *Staphylococcus aureus, Burkholderia cepacia complex*, нетуберкулезных микобактерий. Отмечены более низкие показатели функции легких

Пульмонология. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306

по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду среди взрослых, проживающих в МР. У детей моложе 18 лет, проживающих в МР, отмечено более высокое значение индекса массы тела. Цирроз и полипозный риносинусит чаще регистрировались среди жителей РБ. **Заключение**. У больных МВ, проживающих в МР и РБ, выявлены сходные характеристики здоровья. Различий по показателям, определяющим качество и продолжительность жизни при МВ, у детей и подростков обоих регионов не установлено. Зарегистрированы различия в отношении цирроза печени, полипоза и остеопороза. Применение амбулаторной тактики ведения больных, динамического наблюдения (1 раз в 3 мес.) с использованием современных ингаляционных муколитических и ингаляционных антибактериальных препаратов дает возможность поддерживать функцию легких и частоту *Pseudomonas aeruginosa* так же, как и при внутривенной антибактериальной и гормональной терапии в условиях стационара.

Ключевые слова: муковисцидоз, ДНК-диагностика, функция внешнего дыхания, потовая проба, *Pseudomonas aeruginosa*, амбулаторная служба, центр муковисцидоза.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровничий В.И., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Никонова В.С., Красько О.В., Красовский С.А., Петрова Н.В., Чакова Н.Н., Новоселова О.Г., Будзинский Р.М. Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306

Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic

Elena I. Kondrat'yeva [1, 2], Anna Yu. Voronkova [1, 2], Vladimir I. Bobrovnichiy [3], Viktoriya D. Sherman [1, 2], Elena K. Zhekayte [1, 2], Viktoriya S. Nikonova [1], Ol'ga V. Kras'ko [5], Stanislav A. Krasovskiy [4], Nika V. Petrova [1], Natal'ya N. Chakova [6], Ol'ga G. Novoselova [1, 7], Roman M. Budzinskiy [1, 2]

1 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia;

2 – Moscow Regional State Referral Center for Children: ul. Kominterna 24A, build.1, Mytishchi of Moscow Region, 1141007, Russia;

3 – Belarus' State Medical University: pr. Dzerzhinskogo 83, Minsk, 220116, Republic of Belarus';

4 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow,115682, Russia;

5 – State Research United Institute of Informatics, National Academy of Sciences of Belarus': ul. Surganova 6, Minsk, 220012, Republic of Belarus';

6 – State Research Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus': ul. Akademicheskaya 27, Minsk, 220072, Republic of Belarus';

7 – N.F.Filatov Moscow State Pediatric Teaching Hospital No.13, Moscow Healthcare Department: ul. Sadovaya-Kudrinskaya 15, Moscow, 123001, Russia

Author information

Elena I. Kondrat'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Head of Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (916) 662-97-60; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Vladimir I. Bobrovnichiy, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases No.2, Belarus' State Medical University; tel.: (37529) 643-23-57; e-mail: vbobrovnichi@mail.ru

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru

Elena K. Zhekayte, Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (925) 367-32-55; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru

Viktoriya S. Nikonova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: nikonovavs@mail.ru

Ol'ga V. Kras'ko, Candidate of Engineering, Leading Researcher, Laboratory of Bioinformatics; Assistant Professor, State Research United Institute of Informatics, National Academy of Sciences of Belarus'; tel.: (375447) 675-2-46; e-mail: krasko@newman.bas-net.by

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Nika V. Petrova, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (985) 194-19-51; e-mail: npetrova63@mail.ru

Natal'ya N. Chakova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Modelling of Genetic Processes, State Research Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus'; tel.: (37529) 392-55-34; e-mail: n.chakova@igc.by

Ol'ga G. Novoselova, Postgraduate student, Federal Medical Genetic Academic Center; a geneticist, Head of Medical Genetic Center, Clinical and Diagnostic Center, N.F.Filatov Moscow State Pediatric Teaching Hospital No.13, Moscow Healthcare Department; tel.: (916) 158-38-11; e-mail: lgnovoselova@gmail.com

Roman M. Budzinskiy, Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (910) 908-92-30; e-mail: Smilebrm@yandex.ru

Abstract

The aim of this study was a comparative analysis of course and treatment of cystic fibrosis (CF) in patients living at Moscow Region or at Republic of Belarus'. **Methods**. This was a comparative analysis of CF patients living at Moscow region ($n = 197$) or at Republic of Belarus' ($n = 110$). The following clinical data were evaluated: sweat chloride test results if available, sputum microflora, nutritional status, complications of CF, and the current treatment. **Results**. The patient samples did not differ in gender, age, and lung function and had similar rates of F508del and CFTRdele2,3 mutations and Pseudomonas aeruginosa infection. Similar methods were used in both groups to confirm the diagnosis. The groups differed significantly in prevalence of Staphylococcus aureus, Burkholderia cepacia complex, and non-tuberculosis mycobacteria infections. Adult patients living at Moscow Region have lower forced expiratory volume for 1 sec compared to those living at Republic of Belarus'. CF patients younger 18 years of age who lived at Moscow Region had higher body mass index that those living at Republic of Belarus'. CF patients living at Republic of Belarus' had hepatic cirrhosis and nasal polyps more often that those living at Moscow Region. **Conclusion**. CF patients living at Moscow Region and at Republic of Belarus' had similar health status. Children and adolescents from those regions did not differ in key parameters predicting life expectancy and quality of life in CF. The groups differed in the prevalence of hepatic cirrhosis and nasal polyps. Modern ambulatory management using novel inhaled

mucolytic and antibacterial agents, and regular follow-up every 3 months allow maintaining the lung functional status and P. aeruginosa infection rate close to that of the patients managed with regular in-hospital intravenous antibacterial and steroid therapy.
Key words: cystic fibrosis, molecular diagnostics, lung function, sweat test, Pseudomonas aeruginosa, ambulatory management.

For citation: Kondrat'yeva E.I., Voronkova A.Yu., Bobrovnichiy V.I., Sherman V.D., Zhekayte E.K., Nikonova V.S., Kras'ko O.V., Krasovskiy S.A., Petrova N.V., Chakova N.N., Novoselova O.G., Budzinskiy R.M. Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic. *Russian Pulmonology.* 2018; 28 (3): 296–306 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое наследственное полиорганное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. За последние десятилетия достигнуты успехи в диагностике и лечении МВ: значительно увеличилось не только общее число больных, но и доля взрослых пациентов, возросла выживаемость, улучшилось качество их жизни [1]. По данным национальных регистров Российской Федерации (РФ) и Республики Беларусь (РБ), в 2015 г. число больных МВ в Московском регионе (МР) и РБ составило 533 и 196, а доля взрослых пациентов в каждом из них – 31,1 и 31,9 % соответственно.

Материалы и методы

Настоящая работа представляет собой сравнительный анализ данных пациентов с МВ, проживающих в МР (Москва и Московская область) (n = 197) и РБ (Минск и регионы) (n = 110) и подписавших добровольное информированное согласие для участия в исследовании. Сравнение проводилось по клинико-инструментальным и лабораторным данным, отвечающим требованиям Европейского регистра больных МВ[1]. Пациенты из РБ наблюдались на базе Учреждения здравоохранения «3-я Городская детская клиническая больница г. Минска», из МР – в Российском центре муковисцидоза на базе отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей» и Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства. Диагноз МВ устанавливался согласно европейским стандартам [2].

Анамнестически оценивались следующие клинические данные: хлориды пота при проведении потового теста, микробный пейзаж, нутритивный статус, осложнения течения МВ (МВ-зависимый сахарный диабет, цирроз печени, назальные полипы, кровохарканье и легочные кровотечения, эпизоды пневмоторакса).

Нутритивный статус больных МВ оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Кетеле (масса (кг) / рост (м)^2) [3]. При оценке нутритивного статуса (ИМТ) детей использовалась система перцентилей. За нормальные величины были приняты значения в интервале от 26-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с МВ являлись показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей тех же пола и возраста – 50-й перцентиль [4]. Для оценки показателей роста и массы детей раннего возраста (до 2 лет) использовался массоростовой индекс (фактическая масса / идеальная масса по росту и полу × 100 %)[2].

Состояние функции легких анализировалось по показателю объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$). Исследования проводились в соответствии с критериями Европейского респираторного общества и Американского торакального общества в группе детей, способных сделать дыхательный маневр при проведении спирометрии.

Генетические исследования гена CFTR проводились согласно Консенсусу по МВ; стратегия молекулярной диагностики МВ включала несколько этапов [5]. Определялась аллельная частота всех обнаруженных мутаций, идентифицировалась степень тяжести генотипа (для «тяжелого» обязательно наличие мутации I–III класса, для «мягкого» – хотя бы 1 мутации IV–V класса).

Учитывались объем терапии (дорназой альфа и другими муколитическими препаратами), антибактериальная терапия (АБТ) – в зависимости от пути введения препарата, гормональная терапия, а также прием бронхолитических препаратов, панкреатических ферментов и препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей» (Протокол от 22.12.15 № 9) и Учреждения здравоохранения «3-я городская детская клиническая больница г. Минска» (Протокол от 26.11.15 № 5).

На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро–Уилка [6]. В зависимости от соответствия / несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использованы параметрические и непараметрические методы описательной статистики [7]. Количественные показатели исследования представлены медианой и размахом, в случае нормального распределения – средним и стандартным отклонением. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна–Уитни для

[1] ECFS patient registry. Available at: *https://www.ecfs.eu/ecfspr*
[2] Программное обеспечение WHO Anthro. Доступно на: *http://www.who.int/childgrowth/software/en/*; *http://www.who.int/growthref/tools/en/*

2 групп. Для нормально распределенных величин использовался критерий Стьюдента или Уэлча (для неравных дисперсий) для 2 групп. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах. При исследовании таблиц сопряженности использовался точный критерий Фишера. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.4.2. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Целью исследования явился сравнительный анализ показателей течения МВ у больных, проживающих в МР и РБ, и объема медикаментозного лечения.

Результаты и обсуждение

В данном исследовании приняли участие пациенты ($n = 307$: 150 (48,9 %) женщин, 157 (51,1 %) мужчин), проживающие в МР ($n = 197$) и РБ ($n = 110$); из них на сегодняшний день жив 301 больной: из МР – 193, из РБ – 108. Средний возраст составил 9,6 ± 7,5 года (9,8 ± 8,3 года – из МР; 9,2 ± 6,0 года – из РБ). Число пациентов старше 18 лет составило 46 (15,3 %) человек: 35 (18,4 %) – из МР и 11 (10 %) – из РБ. Половой состав в зависимости от возраста следующий: в группе до 12 лет – без различий в возрасте; 13–19 лет –

Таблица 1

Основные показатели, отражающие организацию помощи и показатели течения муковисцидоза у больных Московского региона и Республики Беларусь

Table 1

Main parameters of healthcare provision and cystic fibrosis course in patients living at Moscow Region vs Belarus' Republic

Показатель	МР	РБ	Общая группа	*p*
Общее число, *n*	197	110	307	
Статус больных:				
• живы	193	108	301	
• умерли	4	2	6	
Возраст, годы				
M ± SD	9,8 ± 8,3	9,2 ± 6,0	9,6 ± 7,5	
Me (IQR)	7 (9,8)	8 (9,8)	7 (7,5)	0,731
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, *n* (%)	35 (18,4)	11 (10)	46 (15,3)	0,067
Возраст установления диагноза, годы:				
M ± SD	1,8 ± 4,0	1,5 ± 2,9	1,7 ± 3,7	
Me (IQR)	0 (1)	0 (2)	0 (1)	0,988
Мекониевый илеус, *n* (%)	17 (9 %) из 188	21 (19,1 %) из 110	38 (12,8 %) из 298	0,018
Диагноз по неонатальному скринингу:				
всего, *n*	107	10	–	< 0,001
из них позитивный, *n* (%)	101 (94,4 %)	10 (100 %)		

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

Таблица 2

Характеристика потового теста больных муковисцидозом Московского региона и Республики Беларусь

Table 2

Sweat test results in patients living at Moscow Region vs Belarus' Republic

Показатель	МР	РБ	Общая группа	*p*
Характеристика потового теста-1				< 0,001
Число обследованных, *n*	177	102	279	
Титрование	53 (29,9)	88 (86,3)	141 (50,5)	
Проводимость	124 (70,1)	14 (13,7)	138 (49,5)	
Характеристика потового теста-2				< 0,001
Число обследованных, *n*	63	38	101	
Титрование	22 (34,9)	36 (94,7)	58 (57,4)	
Проводимость	41 (65,1)	2 (5,3)	43 (42,6)	
Уровень хлоридов потового теста-1, моль / л				
Число измерений, *n*	173	102	275	
Титрование	100 ± 28	85 ± 18	90 ± 23	0,001
Проводимость	108 ± 19	110 ± 24	108 ± 20	0,825
Уровень хлоридов потового теста-2, моль / л				
Число измерений, *n*	59	33	101	
Титрование	89 ± 25	87 ± 18	88 ± 21	0,778
Проводимость	106 ± 25	97 ± 20 (2 pts)	106 ± 25	0,628

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

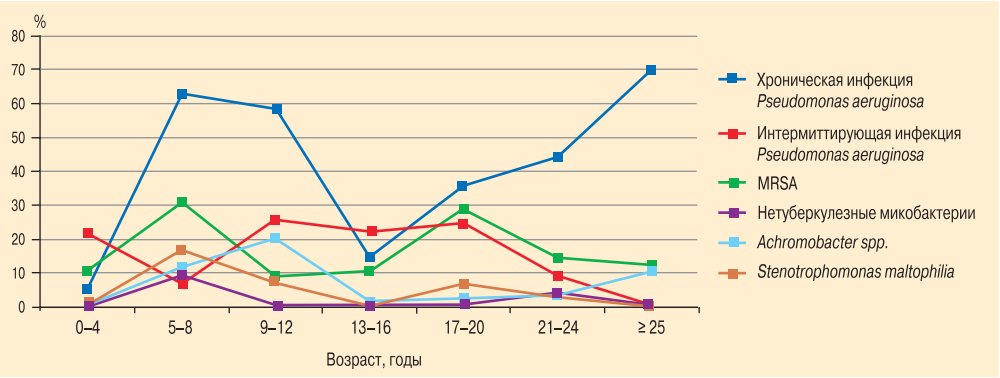


Рис. 1. Изменение характера инфицирования респираторного тракта у больных муковисцидозом в зависимости от возраста
Примечание: MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивый *S. aureus*.
Figure 1. Age-adjusted changes in respiratory infection spectrum of patients with cystic fibrosis

преобладают мужчины; от 20 лет – преобладают женщины. Мекониевый илеус отмечался у 38 (12,8 %) обследованных: у 17 (9 %) – из МР, у 21 (19,1 %) – из РБ (табл. 1).

Неонатальный скрининг проводился у 107 пациентов из МР, положительным он оказался у 101 (94,4 %). В РБ (Минск, 1995 и 1996 гг., по показаниям) неонатальный скрининг проводился у 10 больных и у всех был положительным. Охват генетическим исследованием составил 300 (97,7 %) случаев в общей группе (190 (96,4 %) – в МР и 110 (100 %) – в РБ).

Потовый тест в МР чаще определялся с помощью метода проводимости, в РБ – титрованием классическим методом ($p < 0,001$) (табл. 2). Согласно требованиям Европейского регистра и диагностики МВ, тест проводился дважды [2] [2]. Только при проведении 1-го потового теста методом титрования выявлены различия по уровню хлоридов потового теста у пациентов из МР и РБ ($p < 0,001$). При проведении потового теста методом измерения проводимости различия по данному показателю отсутствовали (рис. 1). Следует отметить, что оба метода применяются согласно стандартам диагностики заболевания.

Доля выявленных мутаций в гене CFTR следующая: обе мутации выявлены 256 (85,3 %) случаях в общей когорте (у 177 (93,2 %) больных из МР и 79 (71,8 %) – из РБ); 1 мутация – у 33 (11 %) больных (13 (6,8 %) и 20 (18,2 %) случаев в МР и РБ соответственно). Обе мутации не выявлены у 11 (10 %) пациентов из РБ, поскольку в РБ на данный момент определяется 8 частых мутаций (табл. 3).

В обеих группах наиболее часто встречалась мутация F508del (p.Phe508del). Аллельная частота составила 379 из 600 (248 (65,3 %) из 380 – в МР и 131 (59,5 %) из 220 – в РБ). В гомозиготном состоянии мутация F508del выявлена у 132 (44 %) лиц общей группы (в МР и РБ данный показатель составил 88 (46,3 %) и 44 (40 %) соответственно). В гетерозиготном состоянии мутация F508del установлена у 115 (38,3 %) пациентов общей группы (в МР и РБ данный показатель составил 72 (37,9 %) и 43 (39,1 %) соответственно). Мутация F508del не выявлена у 53 пациентов (30 (15,8 %) и 23 (20,9 %) в МР и РБ соответственно). Таким образом, распределение частоты встречаемости мутации F508del не различалось между сравниваемыми выборками пациентов из МР и РБ.

В обеих выборках отмечена одинаковая частота встречаемости мутации CFTRdele2,3 – на 2-м месте после F508del. Мутации 2184insA и N1303K обнаруживались чаще среди пациентов из РБ ($p = 0,002$ и 0,042 соответственно). Мутация N1303K в популяции МР не превышала 1,0 %. Мутация G542X выявлена со сходной частотой как в МР, так и в РБ. Остальные мутации, представленные в табл. 4, в МР встречались чаще, чем в 1,0 % случаев, но не встречались в выборке представителей РБ или не определялись.

Таблица 3
Генетическое обследование пациентов с муковисцидозом изучаемых групп; n (%)
Table 3
Genetic testing of patients with cystic fibrosis; n (%)

Показатель	МР	РБ	Общая группа	*p*
Охват генетическим исследованием	**190 (96,4)**	**110 (100)**	**300**	
Доля выявленных мутаций:				
• **2**	**177 (93,2)**	**79 (71,8)**	**256**	**< 0,001**
• **1**	**13 (6,8)**	**20 (18,2)**	**33**	
• **обе не выявлены**	**0**	**11 (10,0)**	**11**	
F508del/F508del	**88 (46,3)**	**44 (40,0)**	**132**	**0,436**
F508del/не-F508del	**72 (37,9)**	**43 (39,1)**	**115**	
не-F508del/не-F508del	**30 (15,8)**	**23 (20,9)**	**53**	
F508del, аллельная частота	**248 (65,3) из 380**	**131 (59,5) из 220**	**379 из 600**	**0,188**

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306

Таблица 4
Аллельная частота мутаций гена CFTR (представлены мутации, встречающиеся с частотой > 1,0 % хотя бы в Московском регионе или Республике Беларусь); n (%)
Table 4
Allele frequencies of CFTR gene mutations (mutations with frequency > 1.0 % either in Moscow Region or in Belarus' Republic are given); n (%)

Мутация	МР (*n* = 380)	РБ (*n* = 220)	Общая группа (*n* = 600)	*p*
F508del	248 (65,3)	131 (59,5)	379 (63,2)	0,188
CFTRdele2,3	23 (6,1)	14 (6,4)	37 (6,2)	0,862
2184insA	5 (1,3)	13 (5,9)	18 (3,0)	0,002
N1303K	3 (0,7)	7 (3,2)	10 (1,7)	0,042
G542X	5 (1,3)	5 (2,3)	10 (1,7)	0,510
2143delT	13 (3,4)	Не определялась	13 (2,2)	–
3849+10kbC->T	6 (1,6)	0	6 (1,0)	0,091
E92K	6 (1,6)	Не определялась	6 (1,0)	–
W1282X	6 (1,6)	0	6 (1,0)	0,091
1677delTA	4 (1,1)	Не определялась	< 1,0 %	–
S1196X	4 (1,1)	Не определялась	< 1,0 %	–
Не установлено	13 (3,4)	42 (19,1)	55 (9,2)	

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

Характеристика микрофлоры дыхательного тракта представлена в табл. 5. Инфицированность *S. aureus* составила 130 (74,3 %) случаев из 175 обследованных из МР, 66 (60 %) из 110 – в РБ и 196 (68,8 %) из 285 – в общей группе. Инфицированность метициллин-устойчивым *S. aureus* (*methicillin-resistant S. aureus* – MRSA) составила 29 (15,9 %) случаев в общей группе, 8 (72 %) – в МР и 21 (19,1 %) – в РБ. Хроническая инфицированность *Pseudomonas aeruginosa* составила 76 (26,7 %) из 285 случаев в общей когорте, 43 (24,6 %) из 175 и 33 (30,9) из 110 – в МР и РБ соответственно. Интермиттирующий высев *P. aeruginosa* отмечался у 54 (18,9 %) пациентов, что составляло 28 (16 %) и 26 (23,6 %) больных из МР и РБ соответственно.

Burkholderia cepacia complex выделена у 12 (7,2 %) лиц из МР и 1 (0,9 %) больного из РБ, что составило 13 (4,7 %) случаев в общей группе, инфицированность *Stenotrophomonas maltophilia* – 8 (2,7 %) случаев в общей группе (7 (3,8 %) и 1 (0,9 %) больных из МР и РБ соответственно). *Achromobacter spp.* выделен у 7 (3,9 %) пациентов из МР, 3 (2,7 %) – из РБ, что составило 10 (3,5 %) случаев в общей группе.

Неспевдомонадной грамотрицательной флорой инфицированы 19 (6,5 %) обследованных: 9 (4,9 %) и 10 (9,1 %) из МР и РБ соответственно.

Нетуберкулезные микобактерии выявлены у 2 пациентов из МР, что составило 1,3 % общего числа и 4,5 % – из числа обследуемых из МР. Исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий в РБ не проводилось.

При оценке микробиологического статуса респираторного тракта отмечено возрастание частоты высева грамотрицательной флоры с увеличением возраста больных, также отмечена ведущая доля инфицированности *P. aeruginosa* (см. рис. 1). В общей группе отмечается повышение хронического инфицирования данным микроорганизмом с воз-

Таблица 5
Микробиологический статус больных муковисцидозом в Московском регионе и Республике Беларусь; n (%)
Table 5
Microbiological status of patients cystic fibrosis with living at Moscow Region vs Belarus' Republic; n (%)

Показатель	МР	РБ	Общая группа	*p*
Staphylococcus aureus	130 (74,3) из 175	66 (60) из 110	196 (68,8) из 285	0,013
MRSA	8 (11,1) из 72	21 (19,1) из 110	29 (15,9)	0,214
Pseudomonas aeruginosa:				
• хроническое инфицирование	43 (24,6) из 175	33 (30,9) из 110	76 (26,7) из 285	0,337
• интермиттирующий высев	28 (16) из 175	26 (23,6) из 110	54 (18,9) из 285	0,122
Burkholderia cepacia complex	12 (7,2) из 166	1 (0,9) из 109	13 (4,7) из 275	0,018
Stenotrophomonas maltophilia	7 (3,8) из 183	1 (0,9) из 109	8 (2,7) из 292	0,266
Achromobacter spp., %	7 (3,9) из 179	3 (2,7) из 110	10 (3,5) из 289	0,747
Неспевдомонадная грамотрицательная флора, %	9 (4,9) из 183	10 (9,1) из 110	19 (6,5) из 293	0,220
Нетуберкулезные микобактерии	2 (4,5) из 44	0 из 110	2 (1,3) из 154	0,080

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь; MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивый *S. aureus*.

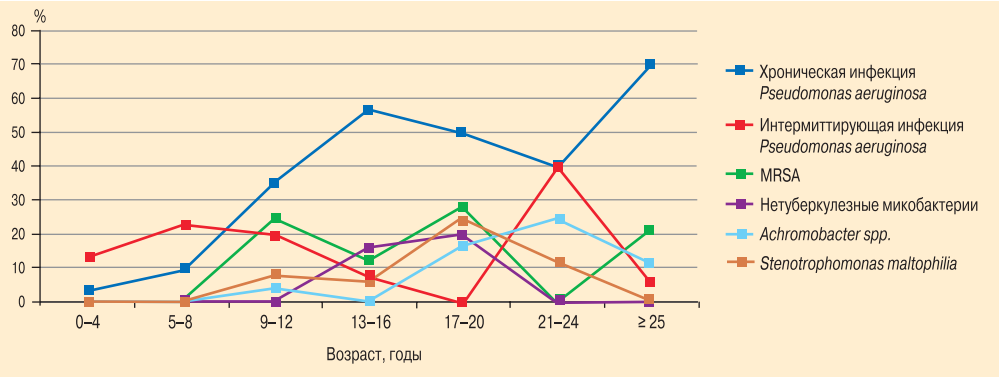


Рис. 2. Изменение характера инфицирования респираторного тракта больных муковисцидозом Московского региона в зависимости от возраста
Примечание: MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивый *S. aureus*.
Figure 2. Age-adjusted changes in respiratory infections in patients with cystic fibrosis at Moscow Region

раста 0–4 лет с достижением пика в возрасте 5–8 лет, плато до 9–12, затем резкое снижение к 13–16 и постепенное повышение с достижением нового пика в возрасте старше 25 лет. Картина интермиттирующего высева *P. aeruginosa* противоположна хроническому высеву: постепенное снижение с возраста 0–4 года к возрасту 5–8 лет, затем вновь подъем в возрасте 9–12 лет с достижением устойчивой доли интермиттирующей инфекции до возраста 17–20 лет и постепенное снижение с увеличением возраста.

В группе пациентов из МР отмечается низкий уровень хронической инфицированности *P. aeruginosa* в возрасте от 0 до 4 лет, до 8 лет – постепенное увеличение, резкий подъем и достижение первого пика – к 16 годам, затем некоторое снижение к возрасту 21–24 года, затем вновь резкий подъем и достижение нового пика в возрасте старше 25 лет (рис. 2). Интермиттирующий высев *P. aeruginosa* в возрасте 0–4 года является наибольшим из всех исследуемых микроорганизмов; данный показатель несколько увеличивается к 5–8 годам, затем постепенно снижается и в возрасте 17–20 лет стремится к нулю. В возрасте 21–24 лет интермиттирующий высев *P. aeruginosa* повышается и сравнивается с хроническим высевом, достигая 40 %; затем вновь снижается. Снижение интермиттирующего высева и повышение хронического инфицирования связано, вероятнее всего, с переходом интермиттирующей инфекции в хроническую.

Инфицирование MRSA отмечается с возраста 5–8 лет с пиками в 9–12 и 17–20 лет. Подобная динамика отмечается с инфицированием *Stenotrophomonas maltophilia* с постепенным подъемом до пика в 17–20 лет и постепенным снижением.

Инфицированность нетуберкулезными микобактериями отмечена с возраста 9–12 лет с подъемом и достижением плато к возрасту 13–16 лет. С возраста 17–20 лет происходит резкое снижение и достижение 0 % к возрасту 21–24 года, что связано с тяжестью инфекционного процесса, вызванного данными микроорганизмами.

Микробиологический профиль группы пациентов из РБ имеет ряд отличий (рис. 3). Отмечается постепенное увеличение хронического инфицирования *P. aeruginosa* до возраста 13–16 лет, затем – резкий подъем и достижение пика к возрасту 17–20 лет, затем – постепенное снижение. Интермиттирующий высев *P. aeruginosa* в возрасте 0–4 года в процентном отношении более чем в 2 раза выше, чем в группе больных из МР, затем его уровень постепенно снижается и достигает устойчивой доли с 13–16 лет. Инфицированность MRSA повторяет таковую в группе больных из МР.

Инфицированность нетуберкулезными микобактериями не отмечена, а инфицированность *Stenotrophomonas maltophilia* установлена лишь в возрасте 9–12 лет.

При оценке функции внешнего дыхания показано, что средние показатели $ОФВ_1$ в группе составили 75 ± 26 $\%_{долж.}$ (72 ± 27 и 80 ± 22 % – у пациентов из МР и РБ соответственно (p=0,029) (табл. 6). Такое различие достигнуто за счет большей (в 1, 8 раза) доли взрослых из популяции МР (см. табл. 1; p = 0,067), у которых заболевание носит более тяжелый характер.

В возрасте до 18 лет показатели функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$) в сравниваемых регионах были соответствующими: > 70 % – у 74,7 % лиц из МР

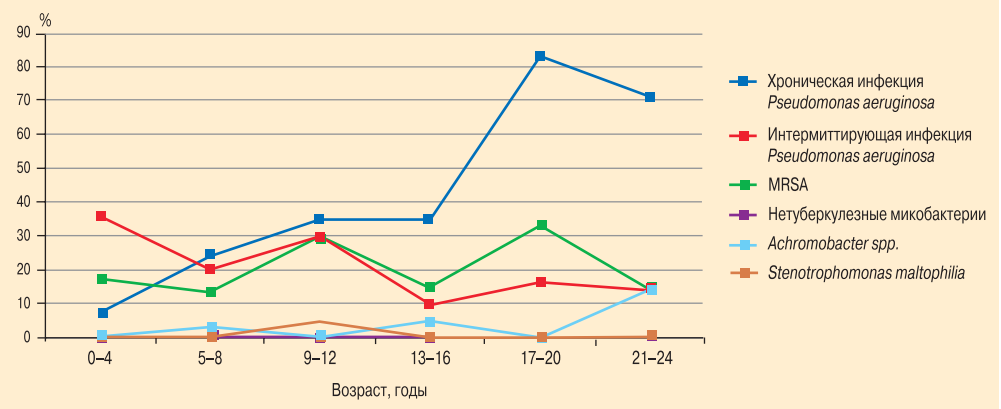


Рис. 3. Изменение характера инфицирования респираторного тракта больных муковисцидозом в Республике Беларусь в зависимости от возраста
Примечание: MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивый *S. aureus*.
Figure 3. Age-adjusted changes in respiratory infections in patients with cystic fibrosis at Belarus' Republic

Пульмонология. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306

Таблица 6
Респираторная функция у больных муковисцидозом по данным спирометрии (показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду)
Table 6
Respiratory function (forced expiratory volume for 1 sec) in patients with cystic fibrosis

$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	МР (*n* = 108)	РБ (*n* = 65)	Общая группа (*n* = 173)	*p*
Среднее ± *SD*	72 ± 27	80 ± 22	75 ± 26	0,029
Медиана (IQR)	76 (41)	82 (27)	79 (39)	

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

Таблица 7
Состояние нутритивного статуса по данным перцентилей индекса массы тела у детей от 2 до 18 лет
Table 7
Nutritional status (body mass index percentiles) in children 2 to 18 years of age

ИМТ, перцентиль	МР (*n* = 148)	РБ (*n* = 97)	Общая группа (*n* = 246)	*p*
Среднее ± *SD*	45 ± 31,2	36,9 ± 29,1	41,8 ± 30,6	
Медиана (Q_{25}; Q_{75})	40,4 (15,9; 69,8)	30,1 (11,5; 60,6)	37,9 (14,2; 67,6)	0,05

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь.

и 74,1 % – из РБ; 41–70 % – у 21,3 и 22,2 % из МР и РБ соответственно; ⩽ 40 % – у 4 % пациентов из МР и 3,7 % – из РБ.

У взрослых данные несколько различались: так, показатель $ОФВ_1$ > 70 % отмечен у 9,1 % лиц из МР и 54,5 % – из РБ; 41–70 % – у 54,5 больных из МР и 36,4 % – из РБ; ⩽ 40 % – у 36,4 % пациентов из МР и 9,1 % – из РБ. Разница обусловлена различным числом взрослых в выборках.

Нутритивный статус оценивался в группе детей и подростков от 2 до 18 лет (табл. 7). Медиана перцентиля ИМТ составила 40,4 (15,9; 69,8) у лиц из МР и была выше таковой у пациентов из РБ – 30,1 (11,5; 60,6) (p = 0,05).

Течение МВ осложнялось аллергическим бронхолегочным аспергиллезом у 5 (1,7 %) пациентов из общей группы и 2 (1,1 %) пациентов из МР, который у больных из РБ не был диагностирован. МВ-ассоциированный сахарный диабет был диагностирован у 2,4 % пациентов общей выборки, 6 (3,2 %) больных из МР и 1 (0,9 %) – из РБ. Пневмоторакс развился у 2 (1,1 %) пациентов из МР, что составило 0,7 % случая в общей группе.

Цирроз печени с портальной гипертензией / гиперспленизмом выявлен у 5 (2,7 %) пациентов из МР и 5 (4,5 %) – из РБ. Течение МВ осложнилось циррозом печени без портальной гипертензии / гиперспленизма у 10 (5,4 %) пациентов из МР и 2 (1,8 %) – из РБ.

Легочное кровотечение отмечено у 1 пациента из МР, что составило 0,3 % общей когорты. Остеопороз отмечался у 11 (24,4 %) лиц из МР, что составило 7,1 % общей группы (в РБ таковой не выявлялся). Полипоз верхних дыхательных путей развился в 48 (16,1 %) случаях – у 25 (13,3 %) больных из МР и 23 (20,9 %) – из РБ.

Таблица 8
Осложнения муковисцидоза в изучаемых группах; n (%)
Table 8
Complications of cystic fibrosis in patient groups; n (%)

Показатель	МР	РБ	Общая группа	*p*
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	2 (1,1) из 185	0 из 110	5 (1,7) из 295	0,531
Сахарный диабет инсулинозависимый	6 (3,2) из 187	1 (0,9) из 110	7 (2,4) из 297	0,266
Пневмоторакс, потребовавший дренирования	2 (1,1) из 187	0 из 110	2 (0,7) из 297	0,532
Цирроз печени:				
• с портальной гипертензией / гиперспленизмом	5 (2,7)	5 (4,5)	–	< 0,001
• без портальной гипертензии / гиперспленизма	10 (5,4)	2 (1,8)	–	
Поражение печени без цирроза	9 (4,8)	29 (26,4)	–	
Легочное кровотечение	1 (0,5) из 187	0 из 110	1 (0,3) из 297	> 0,99
Остеопороз (низкая костная масса)	11 (24,4) из 45	0 из 110*	11 (7,1) из 155	< 0,001
Полипоз верхних дыхательных путей	25 (13,3) из 188	23 (20,9) из 110	48 (16,1) из 298	0,102
Электролитные расстройства	9 (4,6) из 197	3 (2,7) из 110	12 (3,9) из 307	0,548
Наличие онкологического заболевания	1 (0,5) из 187	0 из 110	1 (0,3) из 297	> 0,99

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь; * – в РБ денситометрия не проводится.
Note. *, densitometry was not done in Belarus' Republic.

Таблица 9
Сравнительная характеристика получаемой терапии в изучаемых группах; n (%)
Table 9
A comparison of therapies in groups; n (%)

Вид терапии	МР	РБ	Общая группа	*p*
Гипертонический раствор натрия хлорида	139 (74,7) из 186	30 (27,5) из 109	169 (57,3) из 295	< 0,001
АБП:				
• ингаляционные	79 (42,5) из 186	22 (20) из 110	101 (34,1) из 296	< 0,001
• внутривенные	67 (36) из 186	77 (70) из 110	144 (48,6) из 296	< 0,001
• пероральные	152 (81,7) из 186	94 (85,5) из 110	246 (83,1) из 296	0,428
Бронходилататоры	103 (55,4) из 186	64 (58,7) из 109	167 (56,6) из 295	0,627
• иГКС	33 (17,7) из 186	45 (40,9) из 110	78 (26,4) из 296	< 0,001
• сГКС	9 (4,8) из 186	15 (13,6) из 110	24 (8,1) из 296	0,014
Дорназа альфа	178 (95,2) из 187	12 (10,9) из 110	190 (64) из 297	< 0,001
Азитромицин в субингибирующей дозе	39 (21) из 186	32 (29,1) из 110	71 (24) из 296	0,123
Урсодезоксихолевая кислота	185 (98,9) из 187	103 (93,6) из 110	288 (97) из 297	0,015
Панкреатические ферменты	170 (91,4) из 186	109 (99,1) из 110	279 (94,3) из 296	0,004
Жирорастворимые витамины	180 (96,8) из 186	110 (100) из 110	290 (98) из 296	0,088
Кинезитерапия	153 (82,3) из 186	110 (100) из 110	263 (88,9) из 296	< 0,001
Кислородотерапия	7 (3,8) из 186	0 из 110	7 (2,4) из 296	0,049

Примечание: МР – Московский регион; РБ – Республика Беларусь; АБП – антибактериальные препараты; иГКС – ингаляционные; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Электролитные расстройства выявлены у 12 (3,9 %) пациентов из общей группы, 9 (4,6 %) жителей МР и 3 (2,7 %) – РБ (табл. 8).

У пациентов с МВ проводится массивная терапия: ингаляционная, АБТ, ферментами, витаминами, кинезитерапия, терапия осложнений (табл. 9).

Ингаляционная терапия гипертоническим раствором хлорида натрия проводилась у 169 (57 %) пациентов общей группы: 139 (74,7 %) – из МР, 30 (27,5 %) – из РБ ($p < 0,001$). Дорназу альфа получали чаще больные МР (95,2 %), чем РБ (10,9 %) ($p < 0,001$). Бронходилататоры применялись у 167 (56,6 %) обследуемых (103 (55,4 %) – из МР и 64 (58,7 %) – из РБ). Терапию ингаляционными (иГКС) / системными (сГКС) глюкокортикостероидами получали 78 (26,4 %) / 24 (8,1 %) пациентов: 33 (17,7 %) / 9 (4,8 %) – из МР (45 (40,9 %) (включая назальные ГКС), 15 (13,6 %) – из МР и РБ ($p < 0,001$ и $p = 0,014$) соответственно.

Ингаляционные антибактериальные препараты (АБП) применялись у 101 (34,1 %) обследуемого – у 79 (42,5 %) и 22 (20 %) пациентов из МР и РБ соответственно ($p < 0,001$). Внутривенно АБП назначалась 144 (48,6 %) больным из исследуемой выборки (67 (36 %) – из МР и 77 (70 %) – из РБ; $p < 0,001$). Пероральная АБТ проводилась у 246 (83,1 %) пациентов – 152 (81,7 %) – из МР и 94 (85,5 %) – из РБ.

Урсодезоксихолевая кислота применялась у 185 (98,9 %) больных из МР и 103 (93,6 %) – из МР и РБ, что составило 97 % лиц общей группы.

Панкреатические ферменты получали 279 (94,3 %) больных: 170 (91,4 %) – из МР, 109 (99,1) – из РБ.

Кинезитерапия применялась у 153 (82,3 %) пациентов из МР и 110 (100 %) – из РБ, что составило 98 % лиц общей группы.

Кислородотерапия проводилась у 7 пациентов из МР, что составило 2,4 % общего числа.

Таким образом, обследованные лица с МВ из МР и РБ ($n = 307$) практически не различались по полу и возрасту до 18 лет, однако доля взрослых больных из МР составила 18,4 %, из РБ – 10 %. Применялись единые методы диагностики заболевания, но в РБ чаще проводилась потовая проба с использованием метода титрования. Две наиболее частых мутации (F508del, CFTRdele2,3) по частоте не различались в обоих регионах. Частота синегнойной инфекции в группах не различалась (различия отмечены в частоте *S. aureus, B. cepacia complex*, нетуберкулезных микобактерий, что может быть связано с особенностями работы бактериологических лабораторий и подходами при лечении и госпитализации). Функция легких по данным спирометрии у детей не различалась, но у взрослых МР была ниже, что может быть связано с бóльшим количеством последних в МР. Однако ИМТ был статистически значимо выше у пациентов из МР в детском возрасте (моложе 18 лет; $p = 0,032$). Вероятно, данные различия связаны с тем, что в соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 08.11.17 № 2466р, дети с МВ дополнительно получают продукты специализированного питания. Также в МР сотрудниками Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» разработана и внедрена программа «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» (государственная регистрация в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный институт промышленной собственности» от 21.09.16 № 2016660762).

Цирроз печени и полипозный риносинусит чаще регистрировались у жителей РБ. В связи с отсутствием возможности проведения денситометрии остеопороз в РБ не диагностировался.

Следует отметить, что отсутствие различий в результатах таких показателей течения МВ, как функ-

Пульмонология. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306

ция легких, частота высева *P. aeruginosa* достигалась в московской популяции применением ингаляционных АБП, инновационных муколитических препаратов в виде дорназы альфа, высокой частотой применения гипертонического раствора (натрия хлорид 3–7 %) и организованной амбулаторной помощью, а в белорусской – большей частотой внутривенной АБТ и применением сГКС, иГКС и ферментной терапии в условиях стационарной помощи.

В МР в течение 27 лет организованы амбулаторная служба и динамическое наблюдение больных в специализированных центрах. Внедрение современной стационарзамещающей технологии (внутривенная АБТ на дому) наряду с психологическими (отсутствие стресса от госпитализации) и клиническими (увеличение ИМТ, меньшая частота полипоза) преимуществами экономически выгодно, т. к. сокращает стоимость медицинских услуг в 4 раза по сравнению со стоимостью пребывания в стационаре[3] [8]. В РБ с 2003 г. разработаны, утверждены и применяются клинические протоколы диагностики, лечения и диспансерного наблюдения в амбулаторных и стационарных условиях; на базах всех областных больниц развернуты одноместные палаты или боксы для больных МВ, ведется раздельный прием пациентов для предупреждения перекрестного инфицирования.

Следует отметить, что не имеющий аналогов муколитический препарат дорназа альфа (Пульмозим, Ф.Хоффман Ля Рош, Швейцария) является очищенным раствором рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы и разработан специально для больных МВ; препарат используется в РФ с 1998 г. Механизм действия дорназы альфа заключается в расщеплении (гидролизе) молекул внеклеточной ДНК, которые накапливаются в бронхиальном секрете больных вследствие распада нейтрофилов, макрофагов и бактериальных клеток и повышают его вязкость. При применении препарата достоверно улучшаются вязкоэластические свойства мокроты и мукоцилиарный клиренс. Кроме того, для дорназы альфа наряду с муколитическим характерны противовоспалительные и антибактериальные свойства. В целом эти эффекты отражают уменьшение деструкции легочной ткани вследствие воспаления [9, 10]. По результатам анализа показателей пациентов (n = 12 740) из регистра больных МВ в США (1996–2008), а также случаев смерти (n = 2 538) в течение 6 лет наблюдений сделан вывод о том, что при ингаляции с дорназой альфа летальность сокращается на 15 % [11]. Пациенты из РБ данный препарат не получают.

Имеются данные об успешном лечении синуситов у больных МВ при использовании дорназы альфа [12]. Возможно, что более низкая частота полипозного пансинусита у больных МР связана с тем, что дорназа альфа считается базовым муколитическим препаратом, применяемым ингаляционно через ингалятор Пари синус. Кроме того, она назначается больным в РФ сразу после постановки диагноза [13]. Дорназа альфа показана всем больным со смешанной и легочной формой МВ, независимо от состояния функции внешнего дыхания и возраста, а также пациентам в доклиническом периоде, выявленным по программе неонатального скрининга. Программа скрининга внедрена в РФ в 2007 г., а в МР – в 2006 г., при этом отмечена ее высокая эффективность [14].

Повышение частоты применения ингаляционных АБП при инфицировании *P. aeruginosa* позволяет реже назначать внутривенную терапию и контролировать инфекционно-воспалительный процесс в легких. Ингаляционные формы высококонцентрированных растворов тобрамицина (300 мг тобрамицина в 4 и 5 мл физиологического раствора) для лечения инфекции *P. aeruginosa* стала применяться в МР с января 2009 г., а ингаляционный колистиметат натрия – с 2010 г. В настоящее время используются 2 схемы ведения пациентов при синегнойной колонизации: с применением ингаляционных тобрамицинов или колистиметата натрия в сочетании с оральным ципрофлоксацином согласно европейским согласительным документам и национальному консенсусу [1].

По результатам исследования показано, что амбулаторная форма организации помощи больным МВ с применением новых лекарственных форм АБП и методов их доставки, а также муколитических препаратов позволяет сократить количество препаратов для парентерального введения (АБП, ГКС) и сроков госпитализации.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- больные МВ из МР и РБ в основном имеют сходные характеристики показателей здоровья;
- при диагностике МВ с помощью потовой пробы в МР чаще используется метод проводимости, а в РБ – классический метод титрования;
- дети и подростки обоих регионов не различались по показателям, определяющим качество и продолжительность жизни при МВ ($ОФВ_1$ и частоте инфицирования *P. aeruginosa*). Отличия отмечены по ИМТ (медиана перцентиля: 40,4 – в МР; 30,1 – в РБ);
- зарегистрированы различия по регионам в отношении цирроза печени (2,7 % – в МР и 4,5 % – в РБ) и полипоза (13,3 % – в МР и 20,9 % – в РБ);
- применение амбулаторной тактики ведения больных, динамического наблюдения (1 раз в 3 мес.) с применением ингаляционных современных муколитических препаратов и ингаляционных АБП дает возможность поддерживать функцию легких и снижать частоту *P. aeruginosa* – анало-

[3] Блистинова З.А., Лешкевич И.А., Прошин В.А., ред. Методические рекомендации № 18 «Медико-социальная помощь больным муковисцидозом в г. Москве». М.: Медпрактика-М; 2001.

гично применяемой внутривенной АБТ и терапии ГКС в условиях стационара.

Конфликт интересов
Конфликт интересов отсутствует.
Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального агентства научных организаций при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-54-00196 Бел_а)

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.
The study was conducted within a framework of a State Task of Federal Agency of Research Organizations with partial support of the Russian Foundation of Fundamental Research.

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
2. Conway S., Balfour-Lynn I.M., De Rijcke K. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J. Cystic Fibrosis.* 2014; 13 (Suppl. 1): S3–22. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.009.
3. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cystic Fibrosis.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00032-2.
4. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. *J. Cystic Fibrosis.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
5. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. Проект национального консенсуса. «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016; 15 (11): 29–45.
6. Royston P. An extension of Shapiro and Wilk's W test for normality to large samples. *Applied Statistics.* 1982; 31 (2): 115–124. DOI: 10.2307/2347973.
7. Hollander M., Wolfe D.A. Nonparametric statistical methods. New York: John Wiley & Sons; 1973.
8. Васильева Ю.И., Каширская Н.Ю., Мизерницкий Ю.Л. и др. Ретроспективный анализ клинико-функциональной и фармакоэкономической эффективности современной терапии муковисцидоза у детей. *Пульмонология*. 2006; (прил.): 72–77.
9. Dentice R., Elkins M. Timing of dornasealfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD007923. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub2.
10. Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 132–139. DOI: 10.15690/vsp.v11i2.226.
11. Sawicki G.S., Signorovitch J.E., Zhang J. et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatric Pulmonology.* 2012; 47 (1): 44–52. DOI: 10.1002/ppul.21521.
12. Mainz J.G., Schiller I., Ritschel C. et al. Sinonasal inhalation of dornase alfain CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx.* 2011; 38 (2): 220–227. DOI: 10.1016/j.anl.2010.09.001.
13. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: ООО «Компания Боргес»; 2016.
14. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов Московского региона. *Медицинский совет*. 2017; (18): 124–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128.

Поступила 26.03.18

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
2. Conway S., Balfour-Lynn I.M., De Rijcke K. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J. Cystic Fibrosis.* 2014; 13 (Suppl. 1): S3–22. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.009.
3. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cystic Fibrosis.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00032-2.
4. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. *J. Cystic Fibrosis.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
5. Petrova N.V., Kondrat'yeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, and therapy. A Project of National Guidelines. Chapter "Genetics of cystic fibrosis. Molecular diagnosis of cystic fibrosis". *Meditsinskaya genetika*. 2016; 15 (11): 29–45 (in Russian).
6. Royston P. An extension of Shapiro and Wilk's W test for normality to large samples. *Applied Statistics.* 1982; 31 (2): 115–124. DOI: 10.2307/2347973.
7. Hollander M., Wolfe D.A. Nonparametric statistical methods. New York: John Wiley & Sons; 1973.
8. Vasil'yeva Yu.I., Kashirskaya N.Yu., Mizernitskiy Yu.L. et al. A retrospective analysis of clinical and functional efficacy, and cost-efficacy of novel therapy of cystic fibrosis in children. *Pul'monologiya*. 2006; (pril.): 72–77 (in Russian).
9. Dentice R., Elkins M. Timing of dornasealfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (5): CD007923. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub2.
10. Simonova O.I., Lukina O.F. Dornase alfa in Russia over 15 years. An efficacy of the drug as the basic therapy in children with cystic fibrosis. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2012; 11 (2): 132–139. DOI: 10.15690/vsp.v11i2.226 (in Russian).
11. Sawicki G.S., Signorovitch J.E., Zhang J. et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatric Pulmonology.* 2012; 47 (1): 44–52. DOI: 10.1002/ppul.21521.
12. Mainz J.G., Schiller I., Ritschel C. et al. Sinonasal inhalation of dornase alfain CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx.* 2011; 38 (2): 220–227. DOI: 10.1016/j.anl.2010.09.001.
13. Kondrat'yeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, and therapy. The National Consensus. Moscow: OOO «Kompaniya Borges»; 2016 (in Russian).
14. Sherman V.D., Kondrat'yeva E.I., Voronkova A.Yu. et al. An impact of neonatal screening on cystic fibrosis course in patients living at Moscow Region. *Meditsinskiy sovet.* 2017; (18): 124–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128 (in Russian).

Received March 26, 2018

УДК [616.24-036.12-06:616.24-002]-07:616.152.21-074

Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией

У.Р.Фархутдинов [1, 2], Э.Ф.Амирова [2], Р.Р.Фархутдинов [1]

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 города Уфа»: 450071, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной проезд, 3

Информация об авторах

Фархутдинов Усман Раульевич – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (347) 272-41-73; заведующий отделением пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 города Уфа»; тел.: (347) 243-53-56; e-mail: babe@bk.ru

Амирова Эльмира Фидратовна – врач пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 города Уфа»; тел.: (347) 243-53-56; e-mail: elmira008@bk.ru

Фархутдинов Рафагат Равильевич – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (347) 272-41-73; e-mail: farkhutdinov@mail.ru

Резюме

Целью данной работы явилось исследование продукции активных форм кислорода (АФК) и общего антиоксидантного статуса (АОС) крови у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и при ее сочетании с внебольничной пневмонией (ВП). **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с ХОБЛ (n = 55), госпитализированные в стационар. Больные были разделены на 2 группы: 1-ю (n = 28) составили лица с обострением ХОБЛ; 2-ю (n = 27) – пациенты с ХОБЛ в сочетании с ВП. Оценивалась выраженность симптомов заболевания, анализировались данные клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Методом регистрации люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) изучалась продукция АФК в цельной крови. В сыворотке крови больных при использовании набора *Tas Randox* (*Total Antioxidant Status*) определялся общий АОС крови. **Результаты**. У больных, включенных в исследование, выявлено снижение спонтанной и индуцированной пирогеналом ХЛ крови, что свидетельствовало о пониженной продукции АФК клетками. АОС крови был также низким. Отмечены корреляционные взаимосвязи показателей ХЛ и АОС крови с состоянием функции легких и содержанием сывороточного С-реактивного белка (СРБ). После лечения у больных сохранялись признаки незавершенности воспалительного процесса, нарушения генерации АФК и АОС крови. **Заключение**. Течение заболевания у больных ХОБЛ и ХОБЛ + ВП характеризуется нарушением продукции АФК и снижением АОС крови. В процессе лечения у больных ХОБЛ + ВП клинические симптомы оставались более выраженными, отмечено также высокое содержание сывороточного СРБ и низкий АОС крови.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, активные формы кислорода, антиоксидантный статус крови.

Для цитирования: Фархутдинов У.Р., Амирова Э.Ф., Фархутдинов Р.Р. Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 307–312. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-307-312

Reactive oxygen species generation and the total antioxidant status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia

Usman R. Farkhutdinov [1, 2], El'mira F. Amirova [2], Rafagat R. Farkhutdinov [1]

1 – Bashkir Federal State Medical University: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Bashkortostan Republic, Russia;

2 – Ufa City State Teaching Hospital No.21: Lesnoy proyezd 3, Ufa, 450071, Bashkortostan Republic, Russia

Author information

Usman R. Farkhutdinov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Department of Pulmonology, Ufa City State Teaching Hospital No.21; tel.: (347) 243-53-56; e-mail: babe@bk.ru

El'mira F. Amirova, a physician, Department of Pulmonology, Ufa City State Teaching Hospital No.21; tel.: (347) 243-53-56; e-mail: elmira008@bk.ru

Rafagat R. Farkhutdinov, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Central Research Laboratory, Bashkir Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 272-41-73; e-mail: farkhutdinov@mail.ru

Abstract

The objective of this study was to investigate reactive oxygen species (ROS) generation and the total antioxidant status (TAOS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and community-acquired pneumonia (CAP). **Methods**. Fifty-five hospitalized patients with COPD were involved in the study. The patients were divided into two groups: patients with acute exacerbation of COPD (COPD group; n = 28), and patients with

COPD and CAP (COPD + CAP group; *n* = 27). Severity of symptoms, clinical and laboratory findings were analyzed. ROS generation was assessed using the luminol-dependent chemiluminescence (ChL) of the blood. TAOS was evaluated in the blood serum using TAS RANDOS kit (RANDOX laboratory Ltd., GB). **Results**. Both spontaneous and pyrogenal-induced ChLs in the blood were reduced in all patients that indicated reduced ROS generation. TAOS was also decreased. The intensity of ChL and TAOS were related to lung function and serum level of C-reactive protein. After treatment, the inflammation has not been resolved and abnormal TAOS and ROS were still detected. **Conclusion**. CAP in patients with COPD and the acute exacerbation of COPD were associated with reduction in ROS generation and TAOS in the blood. Clinical symptoms were more prominent, C-reactive protein level was higher, and TAOS was lower in COPD + CAP patients compared to patients with acute exacerbation of COPD.
Key words: community-acquired pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, reactive oxygen species, antioxidant status.

For citation: Farkhutdinov U.R., Amirova E.F., Farkhutdinov R.R. Reactive oxygen species generation and the total antioxidant status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 307–312 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-307-312

Высокая распространенность и неуклонный рост числа больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную проблему для современного общества[1]. При частых обострениях ХОБЛ ухудшается качество жизни больных, увеличиваются расходы на лечение, развиваются системные проявления и осложнения, также обострения оказывают влияние на выживаемость [1]. Кроме того, по мере нарастания тяжести ХОБЛ у больных повышается риск развития пневмонии, которая характеризуется затяжным течением и часто ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [2, 3]. В свою очередь, перенесенная пневмония у больных является предиктором не только повторных обострений ХОБЛ, но и летального исхода [4, 5].

В связи с этим представляется актуальным изучение механизмов воспалительного процесса, участвующих в обострении ХОБЛ, в случае коморбидного течения ХОБЛ и внебольничной пневмонии (ВП).

В настоящее время важная роль в патогенезе болезней органов дыхания отводится процессам свободнорадикального окисления – продукции активных форм кислорода (АФК) и состоянию антиоксидантной системы [6, 7].

При несостоятельности антиоксидантной системы избыточная генерация АФК фагоцитами оказывает повреждающее действие на окружающие ткани [8]. В то же время недостаточное образование метаболитов кислорода, обладающих бактерицидным действием, может привести к формированию вялотекущего воспаления [9].

Целью настоящей работы явилось исследование продукции АФК и общего антиоксидантного статуса (АОС) крови у больных ХОБЛ и при ее сочетании с ВП.

Материалы и методы

В исследование были включены больные ХОБЛ (*n* = 55), получавшие лечение в пульмонологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 города Уфа». Больные были разделены на 2 группы: 1-ю (*n* = 28) составили пациенты с обострением ХОБЛ; 2-ю (*n* = 27) – с ХОБЛ в сочетании с ВП. В контрольную группу вошли практически здоровые добровольцы (*n* = 30). Диагноз ВП устанавливался на основании характерных для этого заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных [10]. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2013)[1].

Критериями исключения из исследования больных являлись заболевания крови, онкологические заболевания, гепатит В и С, вирус иммунодефицита человека, туберкулез, бронхиальная астма.

Всем больным при госпитализации проведена оценка анамнеза жизни и заболевания. В процессе лечения проводились клинико-лабораторные и инструментальные методы обследования, анализировались данные рентгенографии органов грудной клетки, пульсоксиметрии, оценивалась функция внешнего дыхания. Для оценки прогноза заболевания у пациентов ХОБЛ + ВП использовался Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при ВП (шкала CRB-65) [11]. При анализе клинических данных у больных рассчитывался индекс коморбидности *Charlson* в баллах [12], оценивалась выраженность одышки с использованием модифицированной шкалы одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC) [13]. Дополнительно для оценки состояния больных и результатов их лечения проводился расчет кумулятивного индекса (КИ) в баллах с использованием шкалы выраженности основных симптомов ХОБЛ [14]. У всех пациентов в динамике определялось содержание маркера воспаления – сывороточного С-реактивного белка (СРБ) в крови.

Продукция АФК в цельной крови больных изучалась методом регистрации спонтанной (СП) и индуцированной (ИН) пирогеналом люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ)[2]. Определение общего АОС сыворотки крови больных проводилось с использованием набора *Tas Randox* (*Total Antioxidant Status*) (*Randox Laboratory Ltd.*, Великобритания) [15].

В период госпитализации больные с обострением ХОБЛ и ХОБЛ + ВП получали стандартное лечение, включавшее ингаляционные бронхолитические пре-

[1] GOLD 2013. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *https://goldcopd.org*

[2] Шайхуллина Л.Р. Состояние процессов пероксидации у больных гемморагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением иодантипирина: Дисс. ... канд. мед. наук. Уфа; 2004.

параты, антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды (по показаниям), оксигенотерапию, симптоматические средства.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась в операционной среде *Windows 7* с использованием статистических программ *Statistica 6* и IBM SPSS *Statistics 20.*

Результаты и обсуждение

По своим демографическим параметрам больные ХОБЛ + ВП и лица с обострением ХОБЛ не различались между собой. Это были мужчины старших возрастных групп с одинаковым стажем ХОБЛ, актуальные и бывшие курильщики с длительным анамнезом курения (табл. 1).

При оценке прогноза заболевания и выбора места лечения у больных ХОБЛ + ВП согласно шкале CRB-65 средняя сумма баллов составила 2,13 ± 0,30. У больных ХОБЛ при госпитализации отмечались ⩾ 2 признаков обострения по *N.R.Anthonisen et al.* [16].

При анализе клинической картины заболевания выявлены различные сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет и др.). При этом индекс коморбидности *Charlson* при сочетании ХОБЛ + ВП оказался выше, чем у больных ХОБЛ (5,3 ± 0,2 *vs* 4,9 ± 0,1; $p < 0,05$). При исследовании функции легких показано преобладание ХОБЛ III и IV стадии (GOLD, 2013). При этом нарушения функции легких у больных ХОБЛ + ВП были более выраженными – значения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составили 43,5 ± 3,1 и 26,1 ± 2,5 % соответственно, тогда как у лиц с обострением ХОБЛ отмечены более высокие показатели – 56,7 ± 2,5 и 36,3 ± 1,6 % соответственно ($p < 0,05$). Клинически у больных это проявлялось одышкой различной степени выраженности. Ее интенсивность по шкале mMRS оказалась выше у лиц с ХОБЛ + ВП по сравнению с больными ХОБЛ (3,7 ± 0,2 балла *vs* 2,07 ± 0,1 балла; $p < 0,05$).

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of patients involved in the study

Характеристика	1-я группа	2-я группа
	n = 28	*n* = 27
Средний возраст, годы	65,7 ± 1,2	63,2 ± 1,8
Средняя продолжительность ХОБЛ, годы	6,3 ± 0,4	5,7 ± 0,7
Курящие / некурящие	20 / 8	17 / 10
Стаж курения, пачко-лет	44,03 ± 2,5	41,8 ± 1,8
Индекс массы тела, кг / м^2	23,3 ± 0,8	26,3 ± 1,03
Индекс коморбидности *Charlson*, баллы	4,9 ± 0,1	5,3 ± 0,2*
ФЖЕЛ, $\%_{долж.}$	56,7 ± 2,5	43,5 ± 3,1*
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	36,3 ± 1,6	26,1 ± 2,5*
mMRS, баллы	2,07 ± 0,1	3,7 ± 0,2*
SpO_2, %	91,5 ± 2,8	89,1 ± 2,1
СРБ, мг / л	23,2 ± 0,6	33,9 ± 3,4*
Лейкоциты в крови, 10^9 / л	9,4 ± 0,2	9,7 ± 0,4
КИ, баллы	2,01 ± 0,07	2,96 ± 0,06*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВП – внебольничная пневмония; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; SpO_2 – сатурация кислородом артериальной крови; СРБ – С-реактивный белок; КИ – кумулятивный индекс; * – различия между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).
Note. *, differences between COPD and COPD + CAP groups ($p < 0.05$).

Развитие дыхательной недостаточности у больных, включенных в исследование, сопровождалось нарушениями оксигенации крови. По сравнению со здоровыми показатели сатурации артериальной крови кислородом (SpO_2) у больных ХОБЛ + ВП и ХОБЛ были снижены (89,1 ± 2,1 и 91,5 % ± 2,8 *vs* 97,6 ± 1,4 % соответственно; $p < 0,05$). По этому параметру достоверных отличий между больными не выявлено ($p > 0,05$).

Воспалительный процесс сопровождался изменениями лабораторных данных. При госпитализации в периферической крови у лиц с ХОБЛ + ВП и больных ХОБЛ отмечался умеренный лейкоцитоз. Однако достоверных различий в содержании лейкоцитов крови в группах не установлено ($p > 0,05$). Более значимые изменения выявлены у больных в содержании сывороточного СРБ – маркера воспаления. В крови здоровых лиц содержание СРБ составило в среднем 4,08 ± 0,1 мг / л. Его уровень у больных, включенных в исследование, повысился в среднем в 5,6–8,3 раза ($p < 0,05$). При этом содержание сывороточного СРБ в случае ХОБЛ + ВП оказалось выше, чем у лиц с ХОБЛ (33,9 ± 3,4 мг / л *vs* 23,2 ± 0,6 мг / л; $p < 0,05$). Это свидетельствовало о более высокой интенсивности воспаления у больных ХОБЛ + ВП.

При комплексной оценке респираторных симптомов их выраженность оказалась выше в случае ХОБЛ + ВП, при этом КИ составил 2,96 ± 0,06 балла, тогда как у пациентов с ХОБЛ – 2,01 ± 0,07 балла ($p < 0,05$).

Таким образом, по сравнению с обострением ХОБЛ, у больных ХОБЛ + ВП отмечены более выраженные клиническая симптоматика заболевания, нарушения функции легких, более высокие индекс коморбидности и уровень сывороточного СРБ.

В процессе лечения выраженность респираторных симптомов у больных понизилась. Величина КИ у больных ХОБЛ + ВП понизилась с 2,96 ± 0,06 до 1,57 ± 0,07 балла ($p < 0,05$), а у больных ХОБЛ – с 2,01 ± 0,07 до 1,26 ± 0,05 балла ($p < 0,05$). Этот показатель у лиц с ХОБЛ оказался ниже, чем в случае ХОБЛ + ВП ($p < 0,05$).

Интенсивность одышки по шкале mMRS у больных ХОБЛ также понизилась – с 2,07 ± 0,10 до 1,8 ± 0,1 балла ($p < 0,05$) и с 3,7 ± 0,2 до 2,3 ± 0,1 балла – при сочетании ХОБЛ + ВП ($p < 0,05$). Различия по выраженности одышки между группами после лечения были статистически достоверными.

У больных ХОБЛ + ВП отмечался прирост функциональных показателей. Значения ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ у них достоверно повысились с 43,5 ± 3,1 и 26,1 ±

2,5 % до 49,8 ± 2,1 и 30,4 ± 1,9 % соответственно ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ динамика ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ была статистически незначимой: до лечения – 56,7 ± 2,5 и 36,3 ± 1,6 %, а после лечения – 59,1 ± 2,1 и 39,1 ± 1,2 % соответственно ($p > 0,05$). Как следует из представленных данных, между группами сохранялись достоверные различия показателей функции легких. Нарушения ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ были более выраженными у больных ХОБЛ + ВП ($p < 0,05$).

В динамике у пациентов отмечалось улучшение оксигенации крови. У больных ХОБЛ + ВП SpO_2 повысилась с 89,1 ± 2,1 до 94,2 ± 2,4 % ($p < 0,05$), а при ХОБЛ – с 91,5 ± 2,8 до 93,1 ± 2,5 % соответственно ($p < 0,05$). Различия по этому параметру между группами недостоверны ($p > 0,05$).

На фоне лечения у больных ХОБЛ содержание лейкоцитов в периферической крови практически не изменилось (9,1 ± 0,7×10^9 / л *vs* 9,4 ± 0,2×10^9 / л; $p > 0,05$). У больных ХОБЛ + ВП в динамике также не отмечено достоверных отличий в содержании лейкоцитов в гемограмме (9,9 ± 0,5×10^9 / л *vs* 9,7 ± 0,4×10^9 / л; $p > 0,05$). Уровень СРБ в крови больных ХОБЛ понизился с 23,2 ± 0,6 до 8,2 ± 0,9 мг / л ($p < 0,05$), а у больных ХОБЛ + ВП – с 33,9 ± 3,4 до 12,5 ± 1,2 мг / л соответственно ($p < 0,05$). При этом в случае ХОБЛ + ВП содержание в крови сывороточного СРБ оказалось выше, чем у пациентов с ХОБЛ ($p < 0,05$).

При исследовании ХЛ и АОС крови у больных, включенных в исследование, показано следующее (табл. 2).

По сравнению со здоровыми у больных ХОБЛ и ХОБЛ + ВП показатели светосуммы (СС) СП и ИН ХЛ крови были низкими. Это свидетельствовало о пониженной продукции АФК клетками крови и снижении их микробицидного потенциала. При этом по сравнению с больными ХОБЛ + ВП при ХОБЛ с обострением выявленные нарушения были более выраженными, а показатели СС СП и ИН ХЛ в случае ХОБЛ + ВП составили 4,22 ± 0,29 и 59,38 ± 5,43 отн. ед *vs* 4,82 ± 0,26 и 80,2 ± 6,95 отн. ед. соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, у больных обеих групп оказался также сниженным АОС крови – при обострении ХОБЛ данный показатель составил 0,92 ± 0,05 ммоль / л, а при ХОБЛ + ВП – 0,95 ± 0,03 ммоль / л *vs* 1,21 ± 0,04 ммоль / л у здоровых лиц ($p < 0,05$). Достоверных различий показателей АОС крови в группах не выявлено ($p > 0,05$). При этом у больных с обострением ХОБЛ продукция АФК в крови оказалась ниже, чем в случае ХОБЛ + ВП.

При изучении корреляционных взаимоотношений данных, полученных в ходе исследования, в группе ХОБЛ установлено наличие связи между СС СП ХЛ и уровнем сывороточного СРБ ($r = –0,44$; $p < 0,05$), содержанием лейкоцитов в гемограмме ($r_1 = –0,65$; $p < 0,05$), выраженностью одышки по шкале MRS ($r_1 = – 0,54$, $p < 0,05$). Кроме того, у этих больных выявлены корреляционные связи СС ИН ХЛ с содержанием лейкоцитов в периферической крови ($r = –0,64$; $p < 0,05$); уровнем АОС крови и показателями $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ ($r_1 = 0,50$; $r_2 = 0,44$; $p < 0,05$).

В группе пациентов ХОБЛ + ВП значения СС СП ХЛ коррелировали с выраженностью одышки по шкале MRS ($r = –0,41$; $p < 0,05$), а СС ИН ХЛ – с содержанием лейкоцитов в периферической крови ($r = –0,44$; $p < 0,05$). Также у этих больных установлены корреляционные взаимосвязи между АОС крови и содержанием сывороточного СРБ ($r = –0,53$; $p < 0,05$), показателями $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ ($r_1 = 0,48$; $r_2 = 0,39$; $p < 0,05$).

У больных с обострением ХОБЛ на фоне лечения повысилась СС СП ХЛ – с 4,22 ± 0,29 до 4,91 ± 0,32 отн. ед. ($p < 0,05$), но оставалась ниже, чем у здоровых. Заметной динамики в значениях СС ИН ХЛ крови у этих больных не отмечено. Ее интенсивность, как и прежде, была низкой. Не выявлено также достоверной динамики состояния АОС крови у пациентов с ХОБЛ – этот показатель оставался ниже, чем у здоровых (1,01 ± 0,07 ммоль / л *vs* 1,21 ± 0,04 ммоль / л; $p < 0,05$). Несколько иная динамика в показателях ХЛ и АОС крови наблюдалась в случае

Таблица 2

Динамика показателей хемилюминесценции и общего антиоксидантного статуса крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и при сочетании хронической обструктивной болезни легких и внебольничной пневмонии

Table 2

Change in parameters of chemiluminescence and the total antioxidant status in the blood of patient with chronic obstructive pulmonary disease with or without community-acquired pneumoniae

Показатель	Здоровые ($n = 30$)	Больные ХОБЛ ($n = 28$)		Больные ХОБЛ + ВП ($n = 27$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СС ХЛ крови, отн. ед.:					
• СП	6,39 ± 0,47	4,22 ± 0,29*	4,91 ± 0,32*, ***	4,82 ± 0,26*, **	4,79 ± 0,22*
• ИН	117,90 ± 6,31	59,38 ± 5,43*	56,55 ± 5,84*	80,20 ± 6,95*, **	135,02 ± 9,24*, ***, #
АОС крови, моль / л	1,21 ± 0,04	0,92 ± 0,05*	1,01 ± 0,07*	0,95 ± 0,03*	0,80 ± 0,04*, ***, #

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВП – внебольничная пневмония; ХЛ – хемилюминесценция; СС – светосумма: СП – спонтанной, ИН – индуцированной пирогеналом люминол-зависимой ХЛ; АОС – антиоксидантный статус; * – по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$); различия: ** – до лечения между группами ХОБЛ и ХОБЛ + ВП ($p < 0,05$); *** – после лечения в группах ХОБЛ и ХОБЛ + ВП ($p < 0,05$); # – после лечения между группами ХОБЛ и ХОБЛ + ВП ($p < 0,05$).

Notes. *, compared to healthy controls ($p < 0.05$); **, difference between COPD and COPD + CAP groups before treatment ($p < 0.05$); ***, intragroup differences after treatment ($p < 0.05$); #, difference between COPD and COPD + CAP groups after treatment ($p < 0.05$).

Пульмонология. 2018; 28 (3): 307–312. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-307-312

ХОБЛ + ВП. В процессе лечения значения СС СП ХЛ не изменились и оставались ниже, чем у здоровых (4,79 ± 0,22 отн. ед *vs* 6,39 ± 0,47 отн. ед.; $p < 0,05$). При этом интенсивность СС ИН ХЛ у больных ХОБЛ + ВП возросла в среднем в 1,7 раза и оказалась выше, чем в случае ХОБЛ и у здоровых лиц (135,02 ± 9,24 отн. ед. *vs* 56,55 ± 5,84 и 117,9 ± 6,31 отн. ед. соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, при ХОБЛ наблюдалась тенденция к дальнейшему снижению АОС крови. После лечения показатели АОС крови у больных ХОБЛ + ВП оказались ниже, чем у лиц с ХОБЛ (0,80 ± 0,04 *vs* 1,01 ± 0,07; $p < 0,05$).

Таким образом, после проведенного лечения у пациентов, включенных в исследование, сохранялись нарушения продукции АФК, оставался низким АОС крови. Следует отметить, что по сравнению с больными ХОБЛ, в случае ХОБЛ + ВП нарушения в состоянии антиоксидантной системы носили более выраженный характер.

Анализируя полученные результаты, следует принять во внимание, что интенсивность свечения цельной крови зависит от многих факторов. Снижение кислородзависимого метаболизма клеток происходит по мере старения организма, при длительном воздействии различных раздражителей, эндотоксинов и продуктов распада тканей [17–19]. Ингибировать дыхательный взрыв и генерацию АФК фагоцитирующими клетками способны различные медикаменты, используемые при заболеваниях легких [20].

Рассматривая с этих позиций состояние больных, включенных в исследование, можно отметить, что это были лица преимущественно пожилого возраста с длительным анамнезом хронического воспалительного процесса в легких, принимающие различные лекарственные препараты в базисной терапии. Не исключено, что при снижении активности защитной антиоксидантной системы даже при низкой продукции АФК клетками метаболиты O_2 способны участвовать в воспалительном процессе. При этом по сравнению с больными ХОБЛ высокую интенсивность индуцированной ХЛ крови в случае ХОБЛ + ВП можно рассматривать как повышенную готовность клеток к реализации повреждающих эффектов, влияющих на течение заболевания. Подтверждением тому может быть бóльшая выраженность клинических симптомов и высокий уровень сывороточного СРБ у больных ХОБЛ + ВП после проведенного лечения.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- в случае ХОБЛ + ВП и у лиц с обострением ХОБЛ выявлено снижение генерации АФК и АОС крови;
- у больных ХОБЛ и ХОБЛ + ВП отмечены корреляционные взаимосвязи состояния функции легких, содержания сывороточного СРБ и интенсивности продукции АФК и АОС крови;
- после лечения у пациентов с ХОБЛ + ВП по сравнению с больными ХОБЛ оставались более выраженными клинические симптомы и проявления системного воспаления, низкий АОС крови.

Конфликт интересов
Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

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

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
2. Баймакова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2009; (2): 33–41.
3. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Волчков В.А., Козырев А.Г. Особенности внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Трудный пациент*. 2014; 12 (3). Доступно на: *http://t-pacient.ru/ articles/8163/* [Дата обращения 07.02.18].
4. Bruns A.H., Oosterheert J.J., Cucciolillo M.C. et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia compared with the general Dutch population. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (5): 763–768. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03296.x.
5. Шихнебиев Д.А. Особенности клиники и диагностики внебольничных пневмоний, развившихся на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (2). Доступно на: *https://science-education.ru/ru/article/view?id=12720* [Дата обращения 07.02.18].
6. Rajendrasozhan S., Yang S.R., Edirisinghe I. et.al. Deacetylases and NF-ϰB in redox regulation of cigarette smoke induced lung inflammation: Implications in pathogenesis of COPD. *Antioxid. Redox Signal*. 2008; 10 (4): 799–811. DOI: 10.1089/ars.2007.1938.
7. Rahman I., Marwick J., Kirkham P. Redox modulation of chromatin remodeling: impact on histone acetylation and deacetylation, NF-ϰB and proinflammatory gene expression. *Biochem. Pharmacol*. 2004; 68 (6): 1255–1267. DOI: 10.1016/j. bcp.2004.05.042.
8. Габитова Д.М. Роль процессов свободнорадикального окисления в возникновении ХОБЛ и рака легкого. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (6). Доступно на: *https://science-education.ru/ru/ article/view?id =24032* [Дата обращения 07.02.18].
9. Bargagli E., Olivieri C., Bennett D. et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diffuse lung diseases: a review. *Respir. Med*. 2009; 103 (9): 1245–1256. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.014.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И, Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактикею. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006; 8 (1): 54–86.
11. Levy M.L., Le Jeune I., Woodhead M.A. et al. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK. *Prim. Care Respir. J.* 2010; 19 (1): 21–27. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00014.

12. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383.
13. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54 (7): 581–586.
14. Куницина Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2003; (2): 111–116.
15. Miller N.J., Rice-Evans C., Davies M.J. et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin. Sci.* (Lond.).1993; 84 (4): 407–412.
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106 (2): 196–204. DOI: 10.7326/ 0003-4819-106-2-196.
17. Gallorini M., Petzel C., Bolay C. et al. Activation of the Nrf2-regulated antioxidant cell response inhibits HEMA-induced oxidative stress and supports cell viability. *Biomaterialis*. 2015; 56: 114–128. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.047.
18. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. АКМ – главное оружие фагоцитов в борьбе с микроорганизмами. В кн.: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и болезни человека. 4-я Национальная научно-практическая конференция с международным участием: сборник трудов. Смоленск: ОАО «Смоленскоблгаз»; 2005: 32–35.
19. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., ред. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово; 2006.
20. Farkhutdinov U., Farkhutdinov Sh., Oleinick L. Antioxidant activity of anticholinergic bronchodilatators. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (Suppl. 52): 643s.

Поступила 07.02.18

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
2. Baymakova G.E., Zubairova P.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Clinical symptoms and course of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2009; (2): 33–41 (in Russian).
3. Kuzubova N.A., Titova O.N., Volchkov V.A., Kozyrev A.G. Clinical course of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Trudnyy patsiyent*. 2014; 12 (3). Available at: *http://t-pacient.ru/articles/8163/* [Accessed February 07, 2018] (in Russian).
4. Bruns A.H., Oosterheert J.J., Cucciolillo M.C. et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia compared with the general Dutch population. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (5): 763– 768. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03296.x.
5. Shikhnebiyev D.A. Clinical course and diagnosis of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; (2). Available at: *https://science-education.ru/ ru/article/view?id=12720* [Accessed February 07, 2018] (in Russian).
6. Rajendrasozhan S., Yang S.R., Edirisinghe I. et.al. Deacetylases and NF-κB in redox regulation of cigarette smoke induced lung inflammation: Implications in pathogenesis of COPD. *Antioxid. Redox Signal.* 2008; 10 (4): 799–811. DOI: 10.1089/ars.2007.1938.
7. Rahman I., Marwick J., Kirkham P. Redox modulation of chromatin remodeling: impact on histone acetylation and deacetylation, NF-κB and proinflammatory gene expression. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 68 (6): 1255–1267. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.05.042.
8. Gabitova D.M. A role of free-radical oxidation for occurrence of COPD and lung carcinomas. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (6). Available at: *https://-science-education.ru/ru/article/view?id=24032* [Accessed February 07, 2018] (in Russian).
9. Bargagli E., Olivieri C., Bennett D. et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diffuse lung diseases: a review. *Respir. Med.* 2009; 103 (9): 1245–1256. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.014.
10. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I, Strachunskiy L.S. et al. Community-acquired pneumonia in adults: a practical handbook on diagnosis, treatment and prevention. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006; 8 (1): 54–86 (in Russian).
11. Levy M.L., Le Jeune I., Woodhead M.A. et al. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK. *Prim. Care Respir. J.* 2010; 19 (1): 21–27. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00014.
12. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383.
13. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54 (7): 581–586.
14. Kunitsina Yu.L., Shmelev E.I. Antiinflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2003; (2): 111–116 (in Russian).
15. Miller N.J., Rice-Evans C., Davies M.J. et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin. Sci.* (Lond.).1993; 84 (4): 407–412.
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106 (2): 196–204. DOI: 10.7326/ 0003-4819-106-2-196.
17. Gallorini M., Petzel C., Bolay C. et al. Activation of the Nrf2-regulated antioxidant cell response inhibits HEMA-induced oxidative stress and supports cell viability. *Biomaterialis*. 2015; 56: 114–128. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.047.
18. Zenkov N.K., Men'shchikova E.B. Active oxygen metabolites are the main weapon of phagocytes to resist microorganisms. In: Reactive oxygen species, nitric oxide, antioxidants and human diseases, The 4th National Scientific and Practical Conference with International Participation. Collected papers. Smolensk: OAO "Smolenskoblgaz"; 2005: 32–35 (in Russian).
19. Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., eds. Oxidative Stress. Oxidants and Antioxidants. Moscow: Slovo; 2006 (in Russian).
20. Farkhutdinov U., Farkhutdinov Sh., Oleinick L. Antioxidant activity of anticholinergic bronchodilatators. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (Suppl. 52): 643s.

Received February 07, 2018

УДК 616.24-036.12-085.816

Неинвазивная вентиляция легких и ингаляционная небулайзерная терапия при интенсивной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких

Е.А.Бородулина [1], Г.Ю.Черногаева [1, 2], Е.П.Гладунова [1], Б.Е.Бородулин [1], Е.С.Вдоушкина [1], Л.В.Поваляева [1, 2], В.Н.Тингаева [1, 2], Л.Ф.Абубакирова [2]

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии: 443099, Самара, Чапаевская, 89;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»: 443050, Самара, ул. Мичурина, 125

Информация об авторах

Бородулина Елена Александровна – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Черногаева Галина Юрьевна – заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»; тел.: (846) 312-55-39; e-mail: gali-c@yandex.ru

Гладунова Елена Павловна – д. ф. н., доцент кафедры управления и экономики фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 241-86-57; e-mail: epg87@mail.ru

Бородулин Борис Евгеньевич – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Вдоушкина Елизавета Сергеевна – аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: vdoushkina@rambler.ru

Поваляева Людмила Викторовна – к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4», доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 312-55-18; e-mail: povalyaevalv8@rambler.ru

Тингаева Виктория Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4», ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: gb4@mail.ru

Абубакирова Лилия Фархатовна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»; тел.: (846) 312-55-39; e-mail: gb4@mail.ru

Резюме

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с помощью методики одновременного использования неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) с ингаляционной небулайзерной терапией (ИНТ). **Материалы и методы**. В рамках данного исследования у больных ХОБЛ (n = 50) применялась НВЛ с одновременным использованием ИНТ, в группе сравнения (n = 49) – традиционная методика НВЛ и ИНТ при отлучении больного от маски респиратора. При оценке эффективности лечения ориентировались на сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (средний койко-день). Для сравнительного анализа применяемой методики в исследуемых группах использовались динамика показателей газового состава (парциальное давление углекислого газа (PCO_2) и кислорода (PO_2) в артериальной крови) и пульсоксиметрии (сатурация кислородом (SaO_2)). **Результаты**. Целевым показателем эффективности интенсивной терапии являлось достижение PO_2 > 60 мм рт. ст. В 1-й группе (n = 43) через 1 ч НВЛ с ИНТ показатель PO_2 составил > 60 мм рт. ст. (86 %), во 2-й (n = 29) – 59 % (χ^2 = 8,98; p = 0,0027). В обеих группах снижение показателей PCO_2 различалось незначительно: в 1-й группе значение показателя понизилось на < 45 мм рт. ст. у 31 (62 %) пациента, во 2-й – у 36 (73 %) (χ^2 = 1,49; p = 0,2225). Результаты измерения SaO_2 с одновременным исследованием газового состава артериальной крови через 1 ч после НВЛ были неоднозначны – при росте PO_2 показатели SaO_2 не изменились. Данный факт оценен как низкая информативность показателя SaO_2 в период интенсивной терапии ХОБЛ. **Заключение**. При использовании методики одновременного проведения НВЛ и ИНТ у больных ХОБЛ в стадии обострения улучшаются показатели газового состава артериальной крови в 1,5 раза в течение 1-го часа интенсивной терапии. При этом повышается эффективность лечения, значительно снижается необходимость перевода данных больных на ИВЛ и сокращаются сроки пребывания в ОРИТ. При выборе метода респираторной поддержки в случае поступления больного ХОБЛ в стадии обострения в ОРИТ целесообразнее использовать показатели газового состава артериальной крови, а не пульсоксиметрии.

Ключевые слова: хроническая дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких, ингаляционная небулайзерная терапия, газовый состав артериальной крови, пульсоксиметрия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для цитирования: Бородулина Е.А., Черногаева Г.Ю., Гладунова Е.П., Бородулин Б.Е., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В., Тингаева В.Н., Абубакирова Л.Ф. Неинвазивная вентиляция легких и ингаляционная небулайзерная терапия при интенсивной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 313–317. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-313-317

Noninvasive ventilation and inhalational nebulized therapy in the intensive care of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Elena A. Borodulina [1], Galina Yu. Chernogayeva [1,2], Elena P. Gladunova [1], Boris E. Borodulin [1], Elizaveta S. Vdoushkina [1], Lyudmila V. Povalyayeva [1,2], Viktoriya N. Tingayeva [1,2], Liliya F. Abubakirova [2]

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

2 – Samara City Hospital No.4: ul. Michurina 125, Samara, 443050, Russia

Author information

Elena A. Borodulina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru
Galina Yu. Chernogayeva, Head of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care, Samara City Hospital No.4; tel.: (846) 312-55-39; e-mail: gali-c@yandex.ru
Elena P. Gladunova, Doctor of Physics, Associate Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 241-86-57; e-mail: epg87@mail.ru
Boris E. Borodulin, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru
Elizaveta S. Vdoushkina, a postgraduate student, Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: vdoushkina@rambler.ru
Lyudmila V. Povalyayeva, Candidate of Medicine, Deputy Director for Clinical Care, Samara City Hospital No.4; Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 312-55-18; e-mail: povalyaevalv8@rambler.ru
Viktoriya N. Tingayeva, anesthesiologist and resuscitationist, Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care, Samara City Hospital No.4; Attending Physician, Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: gb4@mail.ru
Liliya F. Abubakirova, anesthesiologist and resuscitationist, Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care, Samara City Hospital No.4; tel.: (846) 312-55-39; e-mail: gb4@mail.ru

Abstract

The aim of the study was to increase the efficacy of treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) using concomitant noninvasive ventilation (NIV) and inhalational nebulized therapy (INT). **Methods**. Patients with COPD were treated with concomitant NIV and INT ($n = 50$) or with NIV followed by INT after weaning the patients from ventilator ($n = 49$). Duration of the patient's stay in the intensive care unit (ICU) was used to assess the efficacy of the treatment. The two therapeutic approaches were compared using blood gas analysis (partial pressure of oxygen (PO_2) and carbon dioxide (PCO_2) in the arterial blood and pulse oximetry. The target blood gas value indicating the efficacy of the therapy was $PO_2 > 60$ mm Hg. **Results**. In 1 hour of the treatment, this outcome measure was achieved in 86% ($n = 43$) and in 59% ($n = 29$) of patients in the groups of concomitant vs consequent NIV + INT treatment, respectively ($\chi^2 = 8.98$; $p = 0.0027$). PO_2 differed insignificantly in both groups and was < 45 mm Hg in 31 (62%) and 36 (73%) of patients, respectively ($\chi^2 = 1.49$, $p = 0.22225$), after 1 hour if the treatment. Pulse oximetry did not change in patients with the increase in PO_2; this could be due to a low informative value of SaO_2 during the intensive care of AECOPD. **Conclusion**. The concomitant use of NIV + INT in patients with AECOPD allowed 1.5-fold improvement in blood gas parameters during the first hour of the treatment. This could improve the treatment efficacy, avoid the need in invasive ventilation, and shorten the patient's stay in ICU. Therefore, the blood gas parameters are more preferable for the choice of the type of respiratory support compared to the pulse oximetry in patients with AECOPD.

Key words: chronic respiratory failure, noninvasive ventilation, inhalational nebulized therapy, arterial blood gas analysis, pulse oximetry, AECOPD.

For citation: Borodulina E.A., Chernogayeva G.Yu., Gladunova E.P., Borodulin B.E., Vdoushkina E.S., Povalyayeva L.V., Tingayeva V.N., Abubakirova L.F. Noninvasive ventilation and inhalational nebulized therapy in the intensive care of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology.* 2018; 28 (3): 313–317 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-313-317

Основу хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) составляет хронический воспалительный процесс трахеобронхиального дерева, легочной паренхимы и сосудов [1, 2]. Лечение обострения ХОБЛ, проявляющееся усилением симптоматики, проводится в стационарных условиях, при этом лучшие результаты достигаются в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3]. В современных условиях в лечении обострения ХОБЛ в условиях ОРИТ пульмонологического профиля, помимо медикаментозной терапии, применяются различные виды респираторной поддержки [4–6]. Существенное улучшение ведения пациентов с ХОБЛ как при обострении, так и в стабильный период обусловлено широким применением в течение 2 последних десятилетий неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) [7, 8]. В случае НВЛ исключены риски побочных эффектов искусственной вентиляции легких (ИВЛ)[1] [9]. В настоящее время НВЛ рассматривается как терапия 1-й линии у пациентов с обострением ХОБЛ при развитии гиперкапнической острой дыхательной недостаточности [10, 11]. Наиболее эффективной стратегией респираторной поддержки при ХОБЛ является снижение парциального давления углекислого газа (PCO_2) и нормализация показателей парциального давления кислорода (PO_2) в артериальной крови [12, 13]. При проведении интенсивной терапии ХОБЛ в ОРИТ представляется перспективной возможность применения методики одновременного использования НВЛ и ингаляционной небулайзерной терапии (ИНТ) без отлучения больного от маски респиратора[2] [14].

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных с обострением ХОБЛ с помощью методики одновременного использования НВЛ с ИНТ.

Материалы и методы

Для изучения эффективности методики одновременного использования НВЛ и ИНТ сформированы 2 группы пациентов с ХОБЛ в стадии обострения: в 1-й ($n = 50$) применялась методика одновременного проведения НВЛ и ИНТ (патент на полезную

[1] Мороз В.В., Марченков Ю.В., Кузовлев А.Н. Неинвазивная масочная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности. Учебное пособие. НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского РАН. 2013; 16–20.

[2] Бородулина Е.А., Черногаева Г.Ю., Цыганков И.Л. Устройство для ингаляционного введения лекарственных препаратов при неинвазивной вентиляции легких: Патент на полезную модель № 127633 РФ А61М 16/04 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Заявка № 2012126482 от 25.06.12, опубл. 10.05.13.

модель от 25.06.12 № 127633), во 2-й (n = 49) – НВЛ с периодическими перерывами для применения дозированных аэрозольных ингаляторов или ИНТ.

При обострении ХОБЛ пациенты госпитализировались в ОРИТ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4». Состояние больных при обследовании оценивалось согласно критериям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2017) и оценки тяжести одышки (*Medical Research Council Dyspnea Scale* – MRC). Из исследования исключались лица в возрасте старше 60 лет, с инфарктом миокарда и острой коронарной патологией в анамнезе; отеком легких вследствие левожелудочковой недостаточности; с эпизодами развития острой дыхательной недостаточности на фоне хронических системных заболеваний; сопутствующей хирургической патологией и травматическими сосудистыми поражениями головного мозга.

Для определения гипоксемии использовались общепринятые методы – пульсоксиметрия при помощи кардиомонитора *Goldway G40* (*Philips*, США), анализ газового состава артериальной крови с помощью аппарата *Medica EasyStat* (*Medica Corp.*, США). Обследование проводилось непосредственно в ОРИТ; при поступлении оценивались оптимальные значения газового состава и уровень сатурации кислородом (SaO_2) артериальной крови, а контрольные измерения и эффективность методики мониторировались каждый час.

НВЛ проводилась при помощи аппарата *VENTimotion-2* (*Weinmann*, Германия). При проведении респираторной поддержки в 1-й группе использовалось устройство для ИНТ, включающее полноразмерную ротоносовую маску, соединенную контуром с аппаратом для НВЛ с эластичными креплениями к голове больного. На латеральной стороне маски имеется отверстие для пластикового коннектора, который соединяет силиконовую трубку с источником ингаляционных лекарственных средств. Устройство для ингаляционного введения лекарственных средств во время НВЛ использовалось следующим образом: кислородно-воздушная смесь подавалась пациенту под положительным давлением во время вдоха через контур; выдыхаемый воздух поступал при выдохе через клапан ротоносовой маски, а ингаляционные лекарственные препараты поступали по силиконовой трубке из небулайзера через отверстие с пластиковым коннектором, который не допускал их утечки[2]. Данное устройство удобно для быстрого соединения и возможности менять лекарственные препараты, не прекращая НВЛ.

Интенсивная терапия у пациентов исследуемых групп, госпитализированных в ОРИТ, начиналась в течение 1-го часа и проводилась строго по разработанному протоколу наблюдения. В обеих группах исследования были одинаковы. Всем больным назначалась ИНТ для ингаляционного введения по требованию β_2-агонистов, М-холиноблокаторов, ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и антибактериальных препаратов.

Для оценки методики лечения использовались основные критерии эффективности – сроки пребывания в ОРИТ (средний койко-день). Для сравнительного анализа применяемых методик в группах использовались динамика показателей газового состава артериальной крови и показатели пульсоксиметрии.

Решающие показатели, характеризующие эффективность лечения больных с ХОБЛ с помощью методики одновременного использования НВЛ и ИНТ без отлучения пациента от маски респиратора, рассчитывались с помощью таблиц сопряженности. В процессе анализа был рассчитан критерий Пирсона χ^2, позволивший судить о случайности (неслучайности) распределения в таблицах взаимной сопряженности (ТВС). Для этого в ТВС наряду с эмпирическими частотами определены теоретические (гипотетические) частоты, рассчитываемые исходя из Но. Но-нулевая гипотеза – это предположение, что распределение внутри ТВС случайно, следовательно, зависимость между признаками отсутствует. На основании эмпирических и теоретических частот был рассчитан критерий Пирсона. Если полученное значение критерия χ^2 больше критического, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемыми показателями при уровне значимости $p \leqslant 0{,}5$.

Результаты и обсуждение

Большинство пациентов изучаемых групп (в 1-й – 38 (76 %), во 2-й – 39 (79,6 %)) госпитализировались через 3 дня после появления признаков обострения ХОБЛ. После поступления в стационар > 50 % пациентов (27 (54 %) больных 1-й группы, 26 (53,6 %) – 2-й) были переведены в ОРИТ в 1-е сутки, остальные – в сроки от 2 до 4 дней в равной степени по группам.

Все критерии госпитализации соответственно шкалам GOLD (2017) и MRC в ОРИТ были равноценны для обеих групп исследования. При поступлении в ОРИТ и перед началом НВЛ показатели газового состава артериальной крови у больных были следующими: $PO_2 < 60$ мм рт. ст.; $PCO_2 > 45$ мм рт. ст. ($\chi^2 = 0{,}02$; $p = 0{,}8759$).

Целевым показателем эффективности интенсивной терапии с применением разработанной методики было достижение $PO_2 > 60$ мм рт. ст.

В 1-й группе показатель $PO_2 > 60$ мм рт. ст. через 1 ч НВЛ и ИНТ достигнут в 43 (86 %), во 2-й – в 29 (59 %) случаях ($\chi^2 = 8{,}98$; $p = 0{,}0027$); начатая терапия продолжена. При этом 1-й группе показана в 1,5 раза бóльшая эффективность по сравнению со 2-й группой (см. рисунок).

В случаях сохранения PO_2 артериальной крови < 60 мм рт. ст. пациенты в плановом порядке переводились на ИВЛ: 7 (14 %) – в 1-й группе и 20 (40 %) – во 2-й ($\chi^2 = 8{,}98$; $p = 0{,}0027$).

Эмпирический критерий Пирсона составил 8,98 > 3,84, что говорит о зависимости проявления признака $PO_2 > 60$ мм рт. ст. в группах. По данным анализа, в 1-й группе $PO_2 > 60$ мм рт. ст. определя-

лось чаще ($p < 0,05$) и по частоте наблюдений данный показатель улучшился в 1-й группе на 14 %.

При анализе показателя PCO_2 отмечено, что его снижение незначительно различалось в обеих группах; так, в 1-й группе достигнуто его снижение < 45 мм рт. ст. у 31 (62 %) больного, во 2-й – у 36 (73 %) ($\chi^2 = 1,49$; $p = 0,2225$); повышение данного показателя установлено у 17 (34 %) и 13 (26 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($\chi^2 = 0,65$; $p = 0,4188$) (см. рисунок).

Пациентам назначалась санационная фибробронхоскопия, увеличивались дозы иГКС, менялся режим вентиляции, с последующим (через 1 ч) повторным исследованием газового состава артериальной крови. В результате исследования показатели PCO_2 > 45 мм рт. ст. наблюдались при улучшении показателей PO_2. По данным анализа, эмпирический критерий Пирсона составил 0,65 < 3,84, что говорит о случайной зависимости признака в 2 группах.

Показатели пульсоксиметрии изучались с помощью пальцевого датчика. Для определения эффективности проводимого лечения выбран показатель SaO_2 90 %, который оценивался в постоянном режиме. На начало лечения SaO_2 > 90 % выявлена у 24 (48 %) больных 1-й группы, что в 1,4 раза меньше, чем во 2-й – у 33 (67 %) пациентов ($\chi^2 = 5,60$; $p = 0,0180$). Результаты измерения SaO_2 с одновременным исследованием газового состава артериальной крови через 1 ч НВЛ были неоднозначными – при росте показателей PO_2 показатели пульсоксиметрии не изменялись. Данный факт расценен как низкая информативность пульсоксиметрии у больных в период обострения ХОБЛ в ОРИТ. Эмпирический критерий по данным анализа Пирсона, несмотря на частоту данного показателя, составил 5,60 > 3,84, что говорит о зависимости SaO_2 в 2 группах (см. таблицу).

При оценке сроков госпитализации в среднем показано, что в 1-й группе > 10 койко-дней находились в ОРИТ 7 (14 %) больных, что в 1,8 раза меньше, чем во 2-й – 13 (26 %) пациентов ($\chi^2 = 2,41$; $p = 0,1205$); ⩽ 5 суток в ОРИТ находились 19 (38 %) больных 1-й группы и 7 (14 %) – 2-й ($\chi^2 = 7,19$; $p = 0,0073$). Таким образом, лиц, которые находились в ОРИТ > 10 суток, в 1-й группе было на 6 % меньше, а средний показатель ⩽ 5 койко-дней был больше в 1-й группе по сравнению со 2-й.

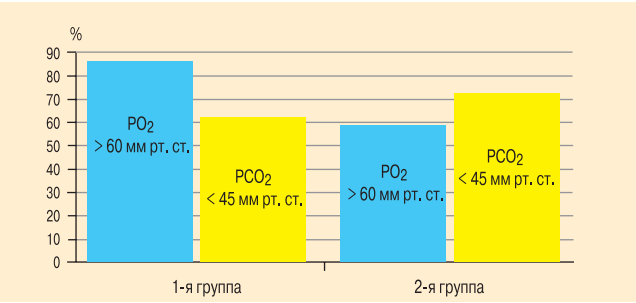


Рисунок. Показатели газового состава артериальной крови через 1 ч интенсивной терапии по группам исследования
Примечание: парциальное напряжение в артериальной крови: PO_2 – кислорода, PCO_2 – углекислого газа.
Figure. Arterial blood gas analysis 1 hour after starting the intensive care in the groups of patients

Основными патогенетическими механизмами, усугубляющими тяжесть состояния у пациентов с обострением ХОБЛ, являются слабость дыхательных мышц, неполноценный кашлевой рефлекс, сужение бронхов, скопление мокроты в бронхах, нарастающая дыхательная недостаточность. При наличии указанных проявлений состояние часто ухудшается, что является основанием для его перевода в отделение интенсивной терапии. В случае обострения для улучшения газообмена в легочной ткани, а следовательно, и состояния пациента целесообразно воздействовать на все патогенетические звенья.

Заключение

Таким образом, установлено, что пульсоксиметрия не может в полной мере отражать состояние газообмена в легочной ткани. Наиболее информативными при оценке тяжести состояния пациента и динамики процесса в проведенном исследовании явились показатели PO_2 и PCO_2. Показано, что в отличие от традиционных показателей пульсоксиметрии, для выбора метода респираторной поддержки при поступлении больного ХОБЛ в стадии обострения в ОРИТ возможно использование показателей парциального давления. Разработанный подход позволил расширить применение НВЛ и сократить число случаев перевода на ИВЛ.

При обострении ХОБЛ пациенту, у которого проводится НВЛ, для введения дозированных аэрозольных ингаляторов или проведения ИНТ необходимо отключение от НВЛ. Данное исследование позволило решить эту проблему. Показана возможность и эффективность разработанной методики проведения НВЛ с одновременной ИНТ у больных ХОБЛ в стадии обострения, отмечено улучшение показателя PO_2 артериальной крови в 1,5 раза в течение 1-го часа интенсивной терапии, при этом число случаев перевода больных на ИВЛ уменьшилось

Таблица
Показатели газового состава артериальной крови и пульсоксиметрии через 1 ч после начала респираторной поддержки; n (%)
Table
Arterial blood gas analysis and pulse oximetry 1 hour after starting the respiratory support

Аналитический показатель, %	1-я группа	2-я группа	Критерий Пирсона χ^2	Уровень значимости p
PO_2 > 60	43 (86,0)	29 (59,18)	8,98	0,0027
PO_2 < 60	7 (14,0)	20 (40,82)	8,98	0,0027
PCO_2 < 45	31 (62,0)	36 (73,47)	1,49	0,2225
PCO_2 > 45	17 (34,0)	13 (26,53)	0,65	0,4188
PCO_2 < 30	2 (4,0)	0	2,00	0,1573
SaO_2 > 90	24 (48,0)	33 (67,35)	5,60	0,0180
SaO_2 < 90	26 (52,0)	16 (32,65)	5,60	0,0180

Примечание: парциальное напряжение в артериальной крови: PO_2 – кислорода, PCO_2 – углекислого газа; SaO_2 – сатурация кислородом артериальной крови.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 313–317. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-313-317

в 3,5 раза, а средняя продолжительность пребывания пациента в ОРИТ – в 1,8 раза. В целом при одновременном применении НВЛ и ИНТ[2] продемонстрирована возможность повышения эффективности лечения у больных с обострением ХОБЛ, нуждающихся в интенсивной терапии.

Конфликт интересов
Конфликт интересов и источник финансирования отсутствуют.

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

Литература

1. 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. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 195 (5): 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
3. Avdeev S., Kutsenko M., Tretyakov A. et al. Posthospital survival in COPD patients after noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV). *Eur. Respir. J*. 1998; 11: 312s.
4. 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.
5. Carpe-Carpe B., Hernando-Arizaleta L., Ibanez-Perez M.C. et al. Evolution of the use of noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish region, 1997–2010. *Arch. Bronconeumol*. 2013; 49 (8): 330–336. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.04.006.
6. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у больных ХОБЛ, госпитализированных в стационар. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 6–19. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-2-6-19.
7. Pisani L., Carlucci A., Nava S. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency. *Minerva Anestesiol*. 2012; 78 (10): 1154–1161.
8. Tsai C.L., Lee W.Y., Delclos G.L. et al. Comparative effectiveness of noninvasive ventilation vs invasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute respiratory failure. *J. Hosp. Med*. 2013; 8 (4): 165–172. DOI: 10.1002/jhm.2014.
9. Власенко А.В., Грицан А. И., Киров М. Ю. и др. Применение неинвазивной вентиляции легких: Клинические рекомендации. М.: Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»; 2013. Доступно на: *http://www.far.org.ru/recomendation?download=36%3Aniv* [Дата обращения 18.12.17].
10. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности. *Пульмонология*. 2005; (6): 37–54.
11. Баймаканова Г.Е. Интерпретация газов артериальной крови. *Атмосфера*. 2013; (2): 42–45.
12. Авдеев С.Н. Практические аспекты небулайзерной терапии. *Русский медицинский журнал*. 2014; (25): 1866–1872.
13. Авдеев С.Н. Современные рекомендации по неотложной кислородотерапии. *Терапевтический архив*. 2012; (12): 108–114.
14. Черногаева Г.Ю. Оптимизация выбора респираторной поддержки в интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2015; 5–6 (2): 242–245.

Поступила 19.12.17

References

1. 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. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 195 (5): 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
3. Avdeev S., Kutsenko M., Tretyakov A. et al. Posthospital survival in COPD patients after noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV). *Eur. Respir. J*. 1998; 11: 312s.
4. 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: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
5. Carpe-Carpe B., Hernando-Arizaleta L., Ibanez-Perez M.C. et al. Evolution of the use of noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish region, 1997–2010. *Arch. Bronconeumol*. 2013; 49 (8): 330–336. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.04.006.
6. Avdeev S.N. Noninvasive ventilation in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2017; 16 (2): 6–19. DOI: 10.20538/ 1682-0363-2017-2-6-19 (in Russian).
7. Pisani L., Carlucci A., Nava S. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency. *Minerva Anestesiol*. 2012; 78 (10): 1154–1161.
8. Tsai C.L., Lee W.Y., Delclos G.L. et al. Comparative effectiveness of noninvasive ventilation vs invasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute respiratory failure. *J. Hosp. Med*. 2013; 8 (4): 165–172. DOI: 10.1002/jhm.2014.
9. Vlasenko A.V., Gritsan A. I., Kirov M. Yu. et al. Use of noninvasive ventilation. Guidelines. Moscow: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Federatsiya anesteziologov i reanimatologov»; 2013. Available at: *http://www.far.org.ru/recomendation?download=36:niv* [Accessed December 18, 2018] (in Russian).
10. Avdeev S.N. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Pul'monologiya*. 2005; (6): 37–54 (in Russian).
11. Baymakanova G.E. An interpretation of arterial blood gas analysis. *Atmosfera*. 2013; (2): 42–45 (in Russian).
12. Avdeev S.N. Practical aspects of nebulized therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurna*l. 2014; (25): 1866–1872 (in Russian).
13. Avdeev S.N. Current recommendations on emergent oxygen therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; (12): 108–114 (in Russian).
14. Chernogayeva G.Yu. An optimal choice of respiratory support in the intensive care of acute respiratory failure. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2015; 5–6 (2): 242–245 (in Russian).

Received December 19, 2017

УДК 616.24-036.12-07

Новые возможности контроля над обострениями хронической обструктивной болезни 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 обсуждаются проблемы ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), новые возможности контроля над обострениями. Приводится опыт использования комбинированного препарата 7%-го гипертонического раствора (ГР) NaCl и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты (ГК) в Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск). **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ХОБЛ (n = 99) мужского пола, рандомизированные на 2 группы наблюдения в зависимости от назначенной терапии: 1-я (n = 50) – получавшие стандартную терапию ХОБЛ (бронходилататоры, муколитические препараты); 2-я (n = 49) – комбинированный препарат 7%-го ГР NaCl + 0,1 %-ная ГК в дополнение к бронходилатирующей терапии. Препарат назначался стандартно ингаляционно через небулайзер, по 5 мл 2 раза в день в течение 5–7 дней. В свою очередь, каждая группа подразделялась на 3 подгруппы по градации симптомов и количества обострений (B, C, D). Период наблюдения составил 6 мес. Проанализированы клинико-функциональные показатели, число обострений ХОБЛ и госпитализаций. **Результаты**. Препарат 7%-го ГР NaCl в комбинации с 0,1 %-ной ГК 5 мл через небулайзер позволяет более эффективно контролировать течение ХОБЛ. При включении препарата в план лечения достоверно снижается число обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций. **Заключение**. Применение препарата 7%-го ГР NaCl в комбинации с 0,1 %-ной ГК рассматривается как вариант неинвазивной санационной бронхоскопии. Препарат обладает хорошим профилем переносимости, не имеет выраженных побочных эффектов, достаточно удобен в применении.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение хронической обструктивной болезни легких, гипертонический раствор NaCl, гиалуроновая кислота.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Новые возможности контроля над обострениями хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 318–324. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-318-324

New possibilities to control acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 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; Head of the City Pulmonology Center; Chief Pulmonologist of Chelyabinsk; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn @yandex.ru

Abstract

The study was **aimed** at evaluating efficacy of inhaled combination of hypertonic saline solution and hyaluronic acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods**. Male patients with COPD (n = 99) were involved in the study. Of them, 50 patients were treated with the standard therapy including bronchodilators and mucolytics and 49 patients were treated with bronchodilators and the inhaled combination of 7% hypertonic saline solution and 0.1% solution of hyaluronic acid via a nebulizer, 5 ml b.i.d. during 5 days. Both groups were additionally divided into B, C, and D categories according to severity of symptoms and a rate of exacerbations. The patients were followed-up for 6 months. Clinical and functional parameters including number of exacerbations of COPD and number of hospitalizations were analyzed. **Results**. Treatment with the inhaled combination of hypertonic saline solution and hyaluronic acid allowed decrease in number of exacerbations of COPD and number of hospitalizations due to exacerbations. **Conclusion**. The inhaled combination of hypertonic saline solution and hyaluronic acid allowed better control of COPD and could substitute therapeutic bronchoscopy. The combination is well tolerated, has acceptable safety profile without serious adverse events and is convenient to use.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, hypertonic saline solution, hyaluronic acid.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. New possibilities to control acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 318–324 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-318-324

Согласно определению, изложенному в последней редакции Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD) и Национальных клинических рекомендаций (2016), хроническая обструктивная болезнь лег-

ких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим, обычно прогрессирующим ограничением воздушного потока, которое является следствием хронической воспалительной реакции дыхательных путей и легочной ткани в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в развитие клинической картины и прогноз [1, 2]. Одним из основных компонентов, определяющих экспираторное ограничение воздушного потока, является накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах [2]. До определенного момента развития ХОБЛ в арсенале пульмонолога имеется достаточное количество медикаментозных и немедикаментозных средств для оптимального контроля над течением заболевания. К мукоактивным препаратам в настоящее время относятся самые разные лекарственные вещества, которые по механизмам воздействия на мукоцилиарный клиренс могут быть объединены в 4 основные группы: муколитические и мукокинетические препараты, отхаркивающие (экспекторанты), мукорегуляторы [3, 4]. Практически у каждого препарата этих классов имеются как свои преимущества, так и, к сожалению, значительные ограничения [4, 5]. Особенно актуальным это становится при индивидуальном подборе терапии, когда учитываются особенности течения заболевания и фенотип ХОБЛ [2].

Традиционно выделяются 2 основных фенотипа: эмфизематозный и бронхитический, отличающиеся принципиальными моментами патофизиологических механизмов развития и клинической манифестации симптомов [1]. У пациентов с различными фенотипами отмечается дифференцированная реакция на проводимую терапию; соответственно при этом требуется индивидуальный подход, что, в свою очередь, позволяет улучшить качество жизни (КЖ) и прогноз у больных ХОБЛ [6]. Кроме того, если болезнь обостряется > 2 раз в год, то принято говорить о фенотипе ХОБЛ с частыми обострениями [1, 2, 7].

Согласно положениям GOLD (2017), показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) следует теперь рассматривать отдельно от классификации пациентов по группам ABCD на основании симптомов и риска обострений. Спирометрия остается важным маркером степени тяжести обструкции, но имеет ограниченное значение для выбора опций фармакотерапии [1].

Гипертонический раствор (ГР) 7%-го NaCl достаточно успешно применяется как муколитический препарат с непрямым действием на бронхиальный секрет в течение продолжительного времени [8]. Основным ограничением к его более широкому применению являлся низкий комплаенс. Снижение комплаентности терапии ГР NaCl связано с раздражением дыхательных путей, чувством першения в горле и неприятным соленым вкусом, усилением кашля, бронхоспазмом [9]. В 2015 г. в России зарегистрирован препарат Гианеб® (Кьези Фармацевтичи, Италия), в 1 мл которого содержится 70 мг NaCl и 1 мг гиалуроновой кислоты (ГК) (0,1%-ный раствор гиалуроната натрия) без консервантов. Введение ГК в состав ГР является настоящей инновационной технологией: благодаря ее свойствам удалось значительно снизить частоту побочных эффектов ГР и его раздражающее действие, минимизировать соленый вкус, поддержать такое же осмотическое действие, как и у обычного ГР. Все это позволило повысить терапевтическую ценность данного лекарственного средства. По результатам исследования применения даже однократной дозы продемонстрировано, что при добавлении 0,1%-го раствора ГК к ГР значительно повышается переносимость препарата [9].

Применение 7%-го ГР NaCl в комбинации с 0,1 %-ной ГК при различных пульмонологических заболеваниях в Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск) началось с момента регистрации препарата в Российской Федерации. Основным показанием к применению препарата являются бронхоэктазы, однако неменьший интерес представляет его действие у пациентов с ХОБЛ как при стабильном течении, так и при обострении заболевания.

Основной целью данного исследования явилась оценка эффективности применения комбинации 7%-го ГР NaCl и 0,1%-ной ГК у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты мужского пола (n = 99), получавшие в 2017 г. лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница № 4» и Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск). Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD (2017) [1]. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования (пульсоксиметрия; спирография на аппарате *Microlab* (*MicroMedical Ltd.* Великобритания)), общая бодиплетизмография на приборе *Master Screen Body* (*Jaeger*, Германия). Степень одышки оценивалась по модифицированной шкале Медицинского исследовательского центра (*modified Medical Research Consil Scale* – mMRC) в баллах от 0 до 4 [10]. Проанализирована частота обострений и госпитализаций по причине обострения ХОБЛ. Оценка КЖ проводилась с помощью русскоязычной версии по шкале респираторного вопросника Клиники Святого Георга для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire* – SGRQ)) и оценочного теста по ХОБЛ (COPD *Assessment Test* – CAT) [1, 11]. После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на 2 группы наблюдения: 1-я (n = 50) – больные, получающие стандартную терапию ХОБЛ (бронходилататоры, муколитические препараты); 2-я (n = 49) – пациенты, которым в дополнение к бронходилатирующей терапии назначена комбинация 7%-ного ГР NaCl и 0,1%-ной ГК. Препарат назна-

чался стандартно ингаляционно через небулайзер, по 5 мл 2 раза в день на протяжении 5–7 дней, а затем – при подозрении на появление симптомов обострения. Внутри каждая группа подразделялась на 3 подгруппы по градации симптомов и количества обострений (B, C, D). Период наблюдения составил 6 мес.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа *Statistica for Windows 13*. Рассчитывался доверительный интервал для разности средних.

Результаты и обсуждение

Группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести ХОБЛ и другим клиническим показателям; достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

Во всех группах наблюдения отмечены сопоставимые результаты исходных клинико-функциональных показателей. У пациентов, получающих стандартную бронходилатационную терапию в комбинации с муколитическими препаратами, через 6 мес. наблюдения установлена достоверная положительная динамика уменьшения одышки по шкале mMRC в подгруппе D – с 3,65 ± 0,33 до 2,18 ± 0,66 балла. В подгруппах B и C тенденция снижения одышки имеется, но не достигла статистически значимых величин. Существенной динамики $ОФВ_1$ не зарегистрировано. Подобные изменения клинико-функциональных показателей демонстрируют положительное влияние бронходилатирующей терапии на клинические проявления заболевания, но при этом показывают относительное ее влияние на состояние бронхиальной обструкции как необратимого компонента (табл. 1).

В группе пациентов, принимающих 7%-ный ГР NaCl в сочетании с 0,1%-ной ГК, отмечены более выраженные изменения динамики степени одышки по сравнению с 1-й группой. Так, достоверные изменения наблюдались у больных как подгруппы B, так и подгруппы D. При этом так же, как и в 1-й группе, не отмечалось статистически значимых изменений показателя $ОФВ_1$. Добавление к терапии пациентов с ХОБЛ 7%-го ГР в комбинации с 0,1%-ной ГК позволяет добиться более выраженного и стабильного снижения одышки по сравнению со стандартной терапией (табл. 2).

В табл. 3 и 4 представлены результаты влияния проводимой терапии на число обострений и госпитализаций. При этом назначение стандартной терапии приводит к снижению нестабильности трахеобронхиального дерева, которая проявляется симптомами обострения заболевания. На фоне применения 7%-го ГР NaCl в сочетании с 0,1%-ной ГК отмечается более выраженное снижение как числа обострений, так и связанных с ними госпитализаций. Профилактическое назначение ингаляций ГР перед предполагаемым обострением позволяет не допустить данное событие и существенно стабилизировать течение ХОБЛ. При этом период стабильно-

Таблица 1
Клинико-функциональные показатели в процессе наблюдения пациентов 1-й группы
Table 1
Change in clinical and functional parameters in the group of standard therapy during the follow-up

Подгруппа	Число пациентов, *n*	Степень одышки, баллы		$ОФВ_1$, %		*p**
		исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	
		1	2	4	5	
B	14	3,26 ± 0,62	2,44 ± 0,73	69,33 ± 4,67	73,28 ± 4,16	
C	21	0,98 ± 0,54	0,88 ± 0,52	48,76 ± 6,61	49,83 ± 5,34	
D	15	3,65 ± 0,33	2,18 ± 0,66	41,43 ± 6,09	42,19 ± 4,61	$p_{1-2} < 0,05$
Достоверность различий между группами		$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$		

Примечание: * – достоверность различий внутри группы; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели в процессе наблюдения пациентов 2-й группы
Table 2
Change in clinical and functional parameters in the group of combined inhaled therapy with hypertonic solution and hyaluronic acid during the follow-up

Подгруппа	Число пациентов, *n*	Степень одышки, баллы		$ОФВ_1$, %		*p**
		исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	
		1	2	4	5	
B	12	3,16 ± 0,70	1,64 ± 0,53	68,79 ± 5,18	73,16 ± 4,98	$p_{1-2} < 0,05$
C	22	1,02 ± 0,61	0,71 ± 0,38	49,81 ± 6,5	50,32 ± 5,86	
D	15	3,61 ± 0,38	1,79 ± 0,35	42,47 ± 6,08	42,50 ± 4,62	$p_{1-2} < 0,05$
Достоверность различий между группами		$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$		

Примечание: * – достоверность различий внутри группы; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 318–324. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-318-324

Таблица 3
Динамика обострений и госпитализаций в 1-й группе
Table 3
Number of exacerbations of COPD and hospitalization in the group of standard therapy

Подгруппа	Число пациентов, *n*	Число обострений ХОБЛ в год		Число госпитализаций в год		*p**
		исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	
		1	2	3	4	
B	14	8	6	8	6	
C	21	44	32	44	31	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
D	15	51	31	51	31	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$

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

Таблица 4
Динамика обострений и госпитализаций во 2-й группе
Table 4
Number of exacerbations of COPD and hospitalization in the group of combined inhaled therapy with hypertonic solution and hyaluronic acid

Подгруппа	Число пациентов, *n*	Число обострений ХОБЛ в год		Число госпитализаций в год		*p**
		исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	
		1	2	3	4	
B	12	8	4	8	2	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
C	22	46	19	46	15	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
D	15	51	20	51	17	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$

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

го течения ХОБЛ значительно увеличивается по сравнению с обычной терапией. У 90 % пациентов отмечается хорошая переносимость ингаляций, значительное увеличение отделяемой мокроты, улучшение общего самочувствия по результатам тестов на КЖ CAT и SGRQ.

При анализе данных 1-й группы установлено, что исходные средние показатели шкал опросника SGRQ в исследуемых группах достоверно не различались ($p > 0,05$) (табл. 5). Через 6 мес. после начала наблюдения выявлены изменения КЖ по всем шкалам («Симптомы», «Активность», «Влияние») опросника.

Наиболее выраженные показатели отмечались у пациентов группы D: по домену «Симптомы» отмечено снижение на 6,59 балла, «Активность» – на 5,58 балла, «Влияние» – на 7,5 балла, по суммарному показателю – на 7,4. Таким образом, показатели КЖ, имеющие абсолютно непредвзятую субъективную оценку со стороны самого пациента, показывают достаточную эффективность проводимой терапии.

У пациентов 2-й группы показана еще более выраженная тенденция к улучшению основных показателей КЖ (табл. 6), что свидетельствует о достоверном положительном влиянии на течение заболевания добавления 7%-го ГР NaCl в сочетании 0,1%-ной ГК.

Результаты анализа динамики показателей по вопроснику CAT представлены в табл. 7.

Исходные средние показатели шкал опросника CAT в группах достоверно не различались ($p > 0,05$). В группах B, C и D в первые 6 мес. наблюдения отмечается достоверное снижение показателя, что говорит о положительном влиянии лечения в обеих группах наблюдения.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии включения препарата 7%-го ГР NaCl в комбинации с 0,1 %-ной ГК в схему ведения пациентов с обострением ХОБЛ. Одним из самых чувствительных и показательных критериев, на который в первую очередь реагируют пациенты, является степень выраженности одышки у лиц с бронхиальной обструкцией. Применение препаратов некоторых групп в ряде случаев прерывается пациентом именно из-за невыраженного ожидаемого эффекта при первоначальном приеме. В случае использования препарата Гианеб® в большинстве случаев наблюдения уменьшение одышки присутствует с первых дней использования, и, что немаловажно, данный эффект имеет пролонгированное действие. По результатам настоящего исследования продемонстрировано статистически достоверное снижение показателя индекса одышки у пациентов групп B и D, т. е. в случаях, когда этот показатель определяет течение заболевания и прогноз. Механизм реализации данного эффекта, вероятно, в первую очередь связан с влиянием на мукоциллиарный клиренс и опосредованно – со снижением местного воспаления в трахеобронхиальном дереве. По данным многочисленных исследований указано на многокомпонентный механизм действия ГР – улучшение реологических свойств

и транспортабельности мокроты, увеличение влажности поверхности дыхательных путей с тенденцией к нормализации перициллиарного слоя на эпителии бронхов, улучшение мукоцилиарного клиренса и функции легких [12]. Установлено также, что ГР не только увлажняет слизистую оболочку бронхов, но и обладает противовоспалительным действием. Такой эффект опосредован электростатическим взаимодействием ГР с катионным провоспалительным цитокином – интерлейкином (IL)-8, являю-

Таблица 5
Динамика показателей вопросника SGRQ у пациентов 1-й группы
Table 5
Change in quality of life in the group of standard therapy (SGRQ total score)

	Исходно				Через 6 мес.				*p*
Шкала	Симптомы	Активность	Влияние	Всего	Симптомы	Активность	Влияние	Всего	
Группа	Среднее [95%-ный ДИ]								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
B	47,65 [45,12; 50,19]	36,70 [34,22; 39,18]	36,55 [34,03; 39,08]	37,69 [36,24; 39,15]	42,36 [40,18; 44,55]	32,22 [30,33; 34,11]	31,64 [29,57; 33,72]	33,12 [30,12; 36,12]	$p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-6} < 0,05$ $p_{3-7} < 0,05$ $p_{4-8} < 0,05$
C	46,62 [3,82; 49,43]	37,16 [35,11; 39,21]	35,44 [33,23; 37,66]	37,39 [35,42; 39,36]	40,18 [39,18; 41,19]	32,68 [30,18; 35,18]	31,19 [29,87; 32,51]	32,79 [29,65; 35,93]	$p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-6} < 0,05$ $p_{3-7} < 0,05$ $p_{4-8} < 0,05$
D	50,38 [48,11; 52,65]	37,70 [36,44; 38,96]	38,38 [36,63; 40,14]	39,65 [37,45; 41,86]	43,79 [41,14; 46,44]	32,12 [29,21; 35,03]	30,88 [28,14; 33,62]	32,25 [29,74; 34,76]	$p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-6} < 0,05$ $p_{3-7} < 0,05$ $p_{4-8} < 0,05$

Примечание: ДИ – доверительный интервал; SGRQ (*The Saint George Respiratory Questionnaire*) – шкала респираторного вопросника Клиники Святого Георга для больных ХОБЛ.

Таблица 6
Динамика показателей вопросника SGRQ у пациентов 2-й группы
Table 6
Change in quality of life in the group of combined inhaled therapy with hypertonic solution and hyaluronic acid (SGRQ total score)

	Исходно				Через 6 мес.				*p*
Шкала	Симптомы	Активность	Влияние	Всего	Симптомы	Активность	Влияние	Всего	
Группа	Среднее [95%-ный ДИ]								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
B	47,67 [45,22; 50,12]	36,53 [34,19; 38,88]	36,76 [34,34; 39,18]	38,44 [36,84; 40,04]	41,54 [39,84; 43,25]	30,32 [28,54; 32,11]	29,88 [27,84; 31,92]	31,02 [28,12; 33,92]	$p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-6} < 0,05$ $p_{3-7} < 0,05$ $p_{4-8} < 0,05$
C	46,66 [43,84; 49,48]	37,48 [35,16; 39,81]	35,33 [33,03; 37,64]	37,38 [35,62; 39,14]	39,65 [38,12; 41,19]	30,12 [28,07; 32,18]	30,26 [29,01; 31,51]	31,83 [29,65; 34,02]	$p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-6} < 0,05$ $p_{3-7} < 0,05$ $p_{4-8} < 0,05$
D	50,38 [48,09; 52,67]	38,04 [36,13; 39,96]	38,25 [36,33; 40,18]	39,89 [37,87; 41,91]	42,68 [40,24; 45,12]	29,40 [26,71; 32,09]	29,27 [26,82; 31,72]	29,74 [27,73; 31,76]	$p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-6} < 0,05$ $p_{3-7} < 0,05$ $p_{4-8} < 0,05$

Примечание: SGRQ (*The Saint George Respiratory Questionnaire*) – шкала респираторного вопросника Клиники Святого Георга для больных ХОБЛ.

Таблица 7
Динамика показателей вопросника CAT
Table 7
Change in CAT questionnaire score

Группа	Исходно			6 мес.			*p*
	B	C	D	B	C	D	
	1	2	3	4	5	6	
1-я	22,64 [19,06; 26,23]	8,11 [6,96; 9,26]	29,89 [24,74; 32,04]	17,68 [16,26; 19,11]	6,22 [5,77; 6,67]	21,53 [19,52; 23,54]	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$ $p_{3-6} < 0,05$
2-я	22,65 [18,96; 26,33]	8,31 [6,85; 9,77]	28,30 [24,36; 32,25]	17,91 [16,81; 19,01]	5,75 [5,18; 6,33]	21,08 [19,01; 23,16]	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$ $p_{3-6} < 0,05$

Примечание: CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 318–324. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-318-324

щимся нейтрофильным хемоаттрактантом, а также с катионным мультифункциональным иммуномодулятором – кателицидином LL37, обладающим антимикробной активностью, связанным с анионными гликозоаминогликанами [12–14]. При сохранении положительного результата в течение минимум 6 мес. наблюдения можно говорить о целесообразности включения препарата 7%-го ГР NaCl в комбинации с 0,1 %-ной ГК в схему терапии не только при обострении ХОБЛ, но и при стабильном течении заболевания, которое сопровождается выделением достаточного количества вязкой, трудноотделяемой мокроты.

Еще одним моментом, на который стоит обратить внимание, является влияние препарата Гианеб® на КЖ пациентов. Опросники являются достаточно чувствительным инструментом при оценке эффективности проводимой терапии. Оценка «изнутри» дает гораздо более достоверный результат, т. к. она является мнением непосредственно пациента. В данном случае при анализе результатов продемонстрировано более выраженное влияние на КЖ схемы терапии, включающей ГР. Это связано и с первоначальной хорошей переносимостью препарата, и с оправданными ожиданиями больного.

Единого мнения о безусловном включении ГР в схемы лечения пациентов с ХОБЛ, в т. ч. в случае обострения, на сегодняшний день не существует. Возможно, это связано с ожидаемыми при применении концентраций NaCl > 3% побочными эффектами. Показано, что применение ГК не только блокирует возникновение бронхоспазма, вызываемого нейтрофильной эластазой, но и облегчает вентиляцию и газообмен, регулируя баланс жидкости в интерстиции легких [12]. Этими эффектами можно объяснить влияние препарата Гианеб® на снижение числа обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- препарат 7%-го ГР NaCl в комбинации с 0,1%-ной ГК 5 мл через небулайзер позволяет более эффективно контролировать течение ХОБЛ у пациентов;
- при включении препарата в план лечения достоверно снижается число обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций;
- применение 7%-го ГР NaCl с ГК можно рассматривать как вариант неинвазивной санационной бронхоскопии;
- у препарата отмечены хороший профиль переносимости, отсутствие выраженных побочных эффектов, он достаточно удобен в применении.

Благодарности

Публикация осуществлена при поддержке компании «Кьези Фармасьютикалс». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания «Кьези Фармасьютикалс» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Acknowledgements

The publication was supported by Chiesi Pharmaceuticals Company. The author's opinion could differ from the official position of the company. The company is not responsible to any pyracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Литература

1. GOLD 2017. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available at: *https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/* [Accessed September 18, 2017].
2. 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.
3. Чикина С.Ю. Муколитики: современная роль в ведении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2015; (4): 18–22. Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/n/mukolitiki-sovremennaya-rol-v-vedenii-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih* [Дата обращения 18.09.17].
4. Авдеев С.Н. Значение мукоактивных препаратов в терапии ХОБЛ. *РМЖ («Медицинское обозрение»)*. 2015; (4): 206–211. Доступно на: *https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Znachenie_mukoaktivnyh_preparatov_v_terapii_HOBL/* [Дата обращения 18.09.17].
5. Мещерякова Н.Н., Чикина С.Ю. Муколитическая терапия для больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (10): 71–75.
6. Lee J.H., Lee Y.K., Kim E.K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104 (4): 542–549. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.10.024.
7. Авдеев С.Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии. *Пульмонология*. 2014; (6): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72.
8. Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Мукоактивные препараты. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М.: *Литтерра*; 2013: 103–117.
9. Симонова О.И., Горинова Ю.В. Новая форма гипертонического раствора для небулайзерной терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (6): 631–634. Доступно на: *https://cyberleninka.ru/article/v/novaya-forma-gipertonicheskogo-rastvora-dlya-nebulayzernoy-terapii* [Дата обращения 18.09.17].
10. The MRC breathlessness scale. Adapted from: Fletcher C.M. Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *Proc. R. Soc. Med.* 1952; 45 (9): 576–586.
11. St. George's Hospital Respiratory Questionnaire. Available at: *http://www.healthstatus.sgul.ac.uk* [Accessed September 18, 2017].
12. Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Капранов Н.И. и др. Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза. *Пульмонология*. 2016; 26 (5): 584–590. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590.
13. Bergsson G., Reeves E.P., McNally P. et al. LL-37 complexation with glycosaminoglycans in cystic fibrosis lungs

inhibits antimicrobial activity, which can be restored by hypertonic saline. *J. Immunol.* 2009; 183 (1): 543–551. DOI: 10.4049/jimmunol.0803959.
14. Bucki R., Byfield F.J., Janmey P.A. Release of the antimicrobial peptide LL-37 from DNA/F-actin bundles in cystic fibrosis sputum. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (4): 624–632. DOI: 10.1183/09031936.00080806.

Поступила 10.05.18

References

1. GOLD 2017. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available at: *https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/* [Accessed September 18, 2017].
2. 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).
3. Chikina S.Yu. Mucolytics: a role in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; (4): 18–22. Available at: *https://cyberleninka.ru/article/n/mukolitiki-sovremennaya-rol-v-vedenii-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih* [Accessed September 18, 2017] (in Russian).
4. Avdeev S.N. A role of mucoactive drugs in treatment of COPD. *RMZH «Meditsinskoye obozreniye»*. 2015; (4): 206–211. Available at: *https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Znachenie_mukoaktivnyh_preparatov_v_terapii_HOBL/* [Accessed September 18, 2017] (in Russian).
5. Meshcheryakova N.N., Chikina S.Yu. Mucolytic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (10): 71–75 (in Russian).
6. Lee J.H., Lee Y.K., Kim E.K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104 (4): 542–549. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.10.024.
7. Avdeev S.N. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72 (in Russian).
8. Klyachkina I.L., Sinopal'nikov A.I. Mucoactive drugs. In: Chuchalin A.G., ed. Rational Pharmacotherapy of Respiratory Diseases. Moscow: *Litterra*; 2013: 103–117 (in Russian).
9. Simonova O.I., Gorinova Yu.V. A new formulation of hypertonic saline solution for inhalations via a nebulizer. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2016; 15 (6): 631–634. *Available at: https://cyberleninka.ru/article/v/novaya-forma-gipertonicheskogo-rastvora-dlya-nebulayzernoy-terapii* [Accessed September 18, 2017] (in Russian).
10. The MRC breathlessness scale. Adapted from: Fletcher C.M. Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *Proc. R. Soc. Med.* 1952; 45 (9): 576–586.
11. St. George's Hospital Respiratory Questionnaire. Available at: *http://www.healthstatus.sgul.ac.uk* [Accessed September 18, 2017].
12. Kashirskaya N.Yu., Sherman V.D., Kapranov N.I. et al. A role of hypertonic saline solution in therapy of cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (5): 584–590. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590 (in Russian).
13. Bergsson G., Reeves E.P., McNally P. et al. LL-37 complexation with glycosaminoglycans in cystic fibrosis lungs inhibits antimicrobial activity, which can be restored by hypertonic saline. *J. Immunol.* 2009; 183 (1): 543–551. DOI: 10.4049/jimmunol.0803959.
14. Bucki R., Byfield F.J., Janmey P.A. Release of the antimicrobial peptide LL-37 from DNA/F-actin bundles in cystic fibrosis sputum. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (4): 624–632. DOI: 10.1183/09031936.00080806.

Received May 10, 2018

УДК 616.24-004-072.7

Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа при идиопатическом легочном фиброзе

О.И.Савушкина [1], А.В.Черняк [2], М.Ю.Каменева [3], Е.В.Крюков [1], А.А.Зайцев [1]

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105229, Москва, Госпитальная пл., 3;

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

3 – 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

Информация об авторах

Савушкина Ольга Игоревна – к. б. н., заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-38-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru

Каменева Марина Юрьевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 753-66-31; e-mail: kmju@mail.ru

Крюков Евгений Владимирович – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук; начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-03-65; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы идиопатических интерстициальных пневмоний. При проведении легочных функциональных тестов у больных ИЛФ чаще всего выявляются уменьшение легочных объемов и снижение диффузионной способности легких. **Целью** исследования явилось изучение возможности импульсной осциллометрии (ИОМ) в диагностике вентиляционных нарушений у больных ИЛФ. **Материалы и методы**. Обследованы пациенты (n = 72) с рестриктивными нарушениями механики дыхания, установленными на основании спирометрического и бодиплетизмографического исследований. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу (n = 34) составили больные ИЛФ, 2-ю (n = 38) – лица с бронхолегочной патологией, не связанной с грубыми распространенными фиброзными изменениями легочной ткани. У пациентов обеих групп проанализированы параметры спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста и ИОМ. **Результаты**. Показано, что ИОМ наиболее информативна при диагностике рестриктивных нарушений механики дыхания при ИЛФ (у 68 % пациентов с ИЛФ выявлены отклонения от нормы базовых показателей ИОМ, преимущественно по абсолютной разнице (сдвигу) между должным и измеренным значениями частоты осцилляций 5 Гц – deltaXrs5), однако является менее информативной при бронхолегочной патологии, не связанной с грубыми распространенными фиброзными изменениями легочной ткани (только у 39 % больных данной группы выявлены изменения базовых показателей ИОМ). При ИЛФ с вентиляционными нарушениями рестриктивного типа наряду с уменьшением Xrs5, увеличением резонансной частоты (f_{res}), сохранением в пределах нормальных значений параметров резистивного (фрикционного) компонента дыхательного импеданса (резистивного сопротивления) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (Rrs5 и Rrs20 соответственно) и патологической абсолютной частотной зависимостью Rrs, характерных для любой легочной патологии, обусловливающей снижение общей емкости легких ⩽ 69 %$_{долж.}$, выявлена патологическая относительная частотная зависимость Rrs, а именно – D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20 %. **Заключение**. Установлено, что ИОМ может использоваться как дополнение к традиционно применяемым методам диагностики нарушений механики дыхания для выявления менее благоприятного течения вентиляционных расстройств рестриктивного типа, обусловленных грубыми, распространенными фиброзными изменениями легочной ткани.

Ключевые слова: импульсная осциллометрия, дыхательный импеданс, идиопатический легочный фиброз.

Для цитирования: Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., Крюков Е.В., Зайцев А.А. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа при идиопатическом легочном фиброзе. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 325–331. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-325-331

An informative value of impulse oscillonetry for detecting restrictive abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis

Ol'ga I. Savushkina [1], Aleksandr V. Chernyak [2], Marina Yu. Kameneva [3], Evgeniy V. Kryukov [1], Andrey A. Zaytsev [1]

1 – Academician N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

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

Author information

Ol'ga I. Savushkina, Candidate of Biology, Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (9499) 263-38-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru
Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru
Marina Yu. Kameneva, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Research Center, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 753-66-31; e-mail: kmju@mail.ru
Evgeniy V. Kryukov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-03-65; e-mail: evgeniy.md@mail.ru
Andrey A. Zaytsev, Doctor of Medicine, Chief Pulmonologist, Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate a role of impulse oscillometry (IO) for diagnosis of restrictive abnormalities in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods**. Seventy two patients with restrictive ventilatory disorders diagnosed with spirometry and body plethysmography were involved in the study. The patients were divided into two groups: the group 1 ($n = 34$) comprised IPF patients, the group 2 ($n = 38$) comprised patients with respiratory diseases without extended pulmonary fibrosis. Data of spirometry, body plethysmography, lung diffusion test, and IO were analyzed. **Results**. IO was the most informative method for diagnosis of restrictive abnormalities in IPF patients: abnormal values, predominantly deltaXrs5, were found in 68% of the patients. IO was less useful in patients with non-fibrotic respiratory diseases where abnormal basic IO values were found in 39% of the patients. Decreased Xrs5, increased fres, unchanged Rrs5 and Rrs20, and abnormal absolute frequency dependence of Rrs were found in IPF patients with restrictive abnormalities; these changes could be seen in any respiratory disease with TLC $\leqslant 69\%_{pred.}$ Moreover, abnormal relative frequency dependence of Rrs (D(Rrs5–Rrs20)/Rrs20%) was detected. **Conclusion**. IO could be used as additional method for detecting restrictive abnormalities in patients with significant fibrotic lesions of the lungs.
Key words: impulse oscillometry, respiratory impedance, idiopathic pulmonary fibrosis.

For citation: Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu., Kryukov E.V., Zaytsev A.A. An informative value of impulse oscillonetry for detecting restrictive abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 325–331 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-325-331

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической интерстициальной фиброзирующей пневмонии неизвестной этиологии. В настоящее время отмечается повышение заболеваемости ИЛФ. Согласно расчетным данным, полученным на основе результатов опроса, проведенного в крупных пульмонологических центрах России, распространенность ИЛФ в РФ составляет около 9–11 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость ИЛФ в других странах – 4–6 случаев на 100 тыс. населения [1].

Морфологические изменения в легких при ИЛФ затрагивают интерстициальную легочную ткань, эндотелий капилляров и альвеолярный эпителий. Фиброзные изменения межальвеолярных перегородок и мест перехода респираторных бронхиол в альвеолы обусловливают изменения эластических свойств легкого, снижают их растяжимость. Как следствие, происходит снижение легочного объема и ухудшение диффузионной способности легких (ДСЛ).

Естественное течение ИЛФ обусловлено постепенным ремоделированием легочной ткани, в основе которого лежит прогрессирующее фибротическое повреждение. Нарастающий фиброз легких является основой прогрессирующего ухудшения функционального статуса больных вплоть до летального исхода, обусловленного дыхательной недостаточностью или другими осложнениями ИЛФ. Таким образом, оценка параметров механики дыхания у больных ИЛФ имеет важное прогностическое значение.

Для диагностики вентиляционных нарушений при ИЛФ, прогнозирования и мониторирования течения заболевания используются легочные функциональные тесты, которые обязательно должны включать измерение общей емкости легких (ОЕЛ) и ДСЛ по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с задержкой дыхания [1].

При проведении легочных функциональных тестов у больных ИЛФ чаще всего выявляются вентиляционные нарушения рестриктивного типа с уменьшением легочных объемов и снижением ДСЛ.

Наряду с уже существующими довольно трудоемкими и дорогостоящими методами – спирометрией, бодиплетизмографией, диффузионным тестом, для диагностики нарушений функции бронхолегочной системы *E.Müller* и *J.Vogel* (1981) предложен метод импульсной осциллометрии (ИОМ), представляющий собой неинвазивный метод определения дыхательного импеданса (общего дыхательного сопротивления) и составляющих его параметров. Данный метод является необременительным для пациента (не требует его активного участия) и менее дорогостоящим по сравнению с традиционно используемыми легочными функциональными тестами.

Вместе с тем существует ряд нерешенных вопросов, в частности связанных с диагностикой рестрикции методом ИОМ. Однако публикаций, посвященных изучению данной проблемы, недостаточно [2–4].

Целью данной работы явилось изучение возможности ИОМ в диагностике нарушений механики дыхания у больных ИЛФ с рестриктивными расстройствами вентиляционной функции легких.

Материалы и методы

В многоцентровое ретроспективное исследование были включены пациенты ($n = 72$) с заболеваниями, при которых развиваются фиброзные изменения в легких и формируются вентиляционные нарушения рестриктивного типа. Все диагнозы были установлены на основании комплексного клинико-рентгенологического исследования в соответствии с существующими диагностическими стандартами. В единичных случаях проводилась морфологическая

верификация диагноза. Основным методом оценки выраженности и распространенности фиброзных изменений служила компьютерная томография высокого разрешения. По нозологическому принципу все больные были разделены на 2 группы: 1-ю (n =34: 11 (32 %) мужчин, 23 (68 %) женщины; средний возраст – 50 ± 12 лет (24–77 года)) составили лица с ИЛФ; 2-ю (n = 38: 29 (76 %) мужчин, 9 (24 %) женщин; средний возраст – 38 ± 17 лет (18–70 лет)) – больные с бронхолегочной патологией, также связанной с формированием легочного фиброза, но не такого распространенного и грубого, как при ИЛФ.

Распределение обследованных пациентов 2-й группы по диагнозам представлено в табл. 1.

В работе использованы современные легочные функциональные тесты: спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, ИОМ, которые проводились на установке *Master Screen Body, Master Screen PFT PRO* и *Master Screen IOS* (*Viasys Healthcare,* Германия). Спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест выполнены с соблюдением стандартов качества исследований, рекомендованных Американским торакальным обществом (*American Thoracic Society* – ATS) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society* – ERS, 2005) [5–7]. ИОМ проводилась на основании рекомендаций *H.J.Smith et al.* [8]. ДСЛ оценивалась для CO методом однократного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина. При исследовании использовалась газовая смесь: CO – 0,25–0,28 %, гелий – 8,9–9,7 %, остальное – синтетический воздух.

По результатам проведенных исследований выполнен анализ следующих спирометрических показателей:

- форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$); отношения $ОФВ_1$ / жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ; средней объемной скорости на участке кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25–75}$);
- статических легочных объемов и емкостей: ОЕЛ, ЖЕЛ, остаточного объема легких (ООЛ), его доли в общей емкости легких (ООЛ / ОЕЛ), внутригрудного объема газа (ВГО);

Таблица 1
Распределение пациентов 2-й группы (n = 38) по диагнозам
Table 1
Distribution of group 2 patients according to diagnoses (n = 38)

Диагноз	Число больных, *n* (%)
Внебольничная пневмония	9 (24)
Саркоидоз II стадии	8 (21)
Системная склеродермия	3 (7,8)
Неспецифическая интерстициальная пневмония	2 (5,3)
Экзогенно-аллергический альвеолит	2 (5,3)
Альвеолярный протеиноз	2 (5,3)
Периферический рак легких	2 (5,3)
Другие состояния	10 (26)

- показателей бронхиального сопротивления: общего бронхиального сопротивления ($Raw_{общ.}$), бронхиального сопротивления на выдохе ($Raw_{выд.}$), бронхиального сопротивления на вдохе ($Raw_{вд.}$), бронхиального сопротивления между потоками 0,5 л / с на вдохе и выдохе ($Raw_{0,5}$, которое отражает прежде всего проходимость центральных дыхательных путей (ДП));
- показателей ДСЛ: трансфер-фактора, скорректированного по уровню гемоглобина ($DL_{COкорр.}$), альвеолярного объема (V_A), отношения $DL_{COкорр.}$ / V_A;
- показателей ИОМ: дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц (Zrs5); резистивного (фрикционного) компонента дыхательного импеданса (резистивного сопротивления) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (Rrs5 и Rrs20 соответственно); реактивного компонента дыхательного импеданса (реактивного сопротивления) при частоте осцилляций 5 Гц (Xrs5), величина которого оценивалась по абсолютной разнице (сдвигу) между его должным и измеренным значениями ($deltaXrs5 = Xrs5_{долж.} – Xrs5$);
- относительной частотной зависимости (Rrs), которая рассчитывалась 2 способами (D (Rrs5–Rrs20) = (Rrs5–Rrs20) / Rrs5 ×100 %, или D (Rrs5–Rrs20) / Rrs5, % и D (Rrs5–Rrs20) = (Rrs5– Rrs20) / Rrs20 × 100 %, или D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20, %) и абсолютной частотной зависимости, которая рассчитывалась как разница Rrs5 и Rrs20; резонансной частоты (f_{res});
- когерентности при частоте осцилляций 5 Гц (Co5). Снижение Co5 < 0,6 рассматривалось в качестве функционального признака патологической неоднородности механических свойств аппарата вентиляции [9].

Степень выраженности выявленных изменений функциональных показателей внешнего дыхания (спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста) оценивалась с учетом требований ATS и ERS [5–7], а также Руководства по клинической физиологии дыхания [10], параметров ИОМ – по изменению базовых показателей Rrs5 и Xrs5 [11].

При интерпретации результатов спирометрии базовыми диагностическими параметрами служили ЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1$ / ЖЕЛ. Степень тяжести вентиляционных нарушений оценивалась по $ОФВ_1$ следующим образом: $ОФВ_1 > 70\ \%_{долж.}$ – легкие нарушения, $60–69\ \%_{долж.}$ – умеренные, $50–59\ \%_{долж.}$ – средней тяжести, $35–49\ \%_{долж.}$ – тяжелые, $< 35\ \%_{долж.}$ – крайне тяжелые [5].

При интерпретации результатов бодиплетизмографии рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких диагностировались при нормальных значениях индекса Тиффно и снижении ОЕЛ; по разным данным, за нижнюю границу нормы ОЕЛ принимается либо $85\ \%_{долж.}$ [10, 12], либо $80\ \%_{долж.}$ [13]. Рестриктивный тип вентиляционных нарушений диагностировался либо при снижении ОЕЛ $< 80\ \%_{долж.}$, либо если фактическое значение ОЕЛ оказывалось менее нижней границы нормы при условии одновременного снижения ЖЕЛ ($< 80\ \%_{долж.}$) и / или ООЛ ($< 85\ \%_{долж.}$ [10]).

Степень снижения ОЕЛ оценивалась следующим образом: ⩾ 70 %$_{долж.}$ – легкое; 69–60 %$_{долж.}$ – умеренное; < 60 %$_{долж.}$ – тяжелое [14].

При интерпретации результатов исследования ДСЛ показатель $DL_{COкорр.}$ считался сниженным, если его значение оказывалось < 80 %$_{долж.}$ При величине $DL_{COкорр.}$ > 60 %$_{долж.}$ снижение расценивалось как легкое, 60–40 %$_{долж.}$ – как умеренное, < 40 %$_{долж.}$ – как тяжелое [5].

При оценке результатов ИОМ обструкция, связанная с патологическим процессом в центральных отделах ДП, диагностировалась в случае возрастания показателей Rrs5 (> 150 %$_{долж.}$), Rrs20 и сохранения относительной частотной зависимости Rrs в пределах нормальных значений (< 35 %) независимо от способа ее расчета, или абсолютной разницы Rrs5–Rrs20 < 0,08 кПа • с / л. Периферическая обструкция ДП диагностировалась при повышении Rrs5, которое сопровождается увеличением частотной зависимости Rrs (патологическая частотная зависимость) и / или отклонением Xrs5 от $Xrs5_{долж.}$ ⩾ 0,15 кПа • с / л. Генерализованная обструкция, когда в патологический процесс вовлечены все отделы ДП, диагностировалась при выявлении признаков обструкции как центральных, так и периферических ДП [9].

Таблица 2
Показатели механики дыхания и диффузионной способности легких у больных 1-й группы (n = 34)
Table 2
Data of respiratory mechanics and lung diffusion test in group 1 patients (n = 34)

Показатель	*M ± SD*	95%-ный ДИ	*Min–max*
ЖЕЛ, %$_{долж.}$	59 ± 12	54–63	32–90
ФЖЕЛ, %$_{долж.}$	56 ± 12	52–61	31–83
$ОФВ_1$, %$_{долж.}$	58 ± 14	53–63	29–92
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ, %	82 ± 6	80–84	73–97
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	86 ± 5	84–87	71–97
$СОС_{25–75}$, %$_{долж.}$	58 ± 25	49–67	19–111
ОЕЛ, %$_{долж.}$	61 ± 11	58–65	32–80
ВГО, %$_{долж.}$	65 ± 17	61–69	30–112
ООЛ, %$_{долж.}$	73 ± 23	65–81	35–120
ООЛ / ОЕЛ, %$_{долж.}$	115 ± 27	106–124	64–204
$Raw_{общ.}$, кПа•с / л	0,29 ± 0,18	0,23–0,36	0,09–1,08
$Raw_{выд.}$, кПа•с / л	0,34 ± 0,18	0,27–0,40	0,09–0,99
$Raw_{вд.}$, кПа•с / л	0,27 ± 0,18	0,21–0,34	0,11–1,11
R0,5, кПа•с / л	0,15 ± 0,12	0,08–0,21	0,01–0,51
$DL_{COкорр.}$, мл / мин / мм рт. ст.	39 ± 13	34–44	17–72
$DL_{COкорр.}$ / V_A, мл / мин / мм рт. ст. / л	69 ± 18	63–75	32–109
V_A, л	52 ± 9	49–55	25–69

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ООЛ – остаточный объем легких; $Raw_{общ.}$ – общее бронхиальное сопротивление; $Raw_{выд.}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе; $Raw_{вд.}$ – бронхиальное сопротивление на вдохе; R0,5 – бронхиальное сопротивление при стандартной объемной скорости 0,5 л / с; $DL_{COкорр.}$ – скорректированный показатель диффузионной способности легких по монооксиду углерода (трансфер-фактор); V_A – альвеолярный объем.

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 10,0*. Описательная статистика для числового показателя представлена размером выборки (*n*), средним значением (*M*), стандартным отклонением (*SD*), 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), минимальным и максимальным значениями (*min–max*). Нормальность распределения показателей проверялась с помощью критерия Стьюдента. Для оценки различий между двумя независимыми выборками проводился статистический анализ с помощью U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием ранговой корреляции Спирмена. Величина уровня статистической значимости принята как $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа параметров механики дыхания и ДСЛ у больных ИЛФ (1-я группа) показано в среднем типичное для рестриктивного типа вентиляционных расстройств снижение легочных объемов – ОЕЛ, ЖЕЛ, ООЛ, ВГО (табл. 2). Кроме того, были снижены показатели ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $СОС_{25–75}$; при этом $Raw_{общ.}$, $Raw_{вд.}$ и R0,5 находились в пределах нормальных значений, тогда как значение $Raw_{выд.}$ было умеренно увеличено. Выявлено снижение показателя $DL_{COкорр.}$ тяжелой степени, V_A и отношения $DL_{COкорр.}$ / V_A.

У 68 % пациентов 1-й группы по данным ИОМ выявлены отклонения от нормы базовых показателей (от I до IV стадии) разной степени выраженности, преимущественно deltaXrs5 (табл. 3).

Таблица 3
Показатели импульсной осциллометрии у больных 1-й группы (n = 34)
Table 3
Impulse oscillometry data in group 1 patients (n = 34)

Показатель	*M ± SD*	95%-ный ДИ	*Min–max*
Rrs5, %$_{долж.}$	115 ± 28	105–124	64–173
Rrs20, %$_{долж.}$	93 ± 22	85–101	52–133
D (Rrs5–Rrs20) / Rrs5, %	30 ± 10	27–34	10–55
D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20, %	47 ± 23	39–55	11–121
Rrs5–Rrs20	0,13 ± 0,07	0,10–0,15	0,03–0,29
deltaXrs5, кПа•с / л	0,21 ± 0,11	0,17–0,25	0,04–0,48
Co5	0,70 ± 0,06	0,68–0,73	0,60–0,80
f_{res}, Гц	18 ± 4	17–19	10–29

Примечание: ДИ – доверительный интервал; Rrs5, Rrs20 – резистивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно; D (Rrs5–Rrs20) / Rrs5, D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20 – частотная зависимость Rrs; deltaXrs5 – абсолютная разница (сдвиг) между должным и измеренным значениями реактивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; Co5 – когерентность при частоте осцилляций 5 Гц; f_{res} – резонансная частота.

При анализе данных ИОМ у больных ИЛФ с рестриктивным типом вентиляционных расстройств в среднем по группе показано следующее:

- значения Rrs5 и Rrs20 не превышали границ нормальных значений, тогда как f_{res} смещалась в об-

Пульмонология. 2018; 28 (3): 325–331. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-325-331

ласть более высоких частот, сопровождаясь увеличением deltaXrs5, что согласуется с данными предыдущих исследований [2, 4];

- относительная частотная зависимость Rrs, а именно – D (Rrs5–Rrs20) / Rrs5 находилась в пределах нормальных значений, тогда как D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20 и абсолютная частотная зависимость Rrs превышали верхнюю границу нормы;
- показатель Co5 находился в пределах нормальных значений, что позволяло судить об отсутствии патологической неоднородности механических свойств аппарата вентиляции у больных ИЛФ с рестриктивным типом вентиляционных нарушений, что согласуется с результатами исследования [4].

Таким образом, при ИЛФ с вентиляционными нарушениями рестриктивного типа наряду с уменьшением Xrs5, увеличением f_{res}, сохранением в пределах нормальных значений параметров Rrs5 и Rrs20 и патологической абсолютной частотной зависимостью Rrs, специфичных для любой легочной патологии, обусловливающей снижение ОЕЛ ⩽ 69 %$_{долж.}$ [4], характерна патологическая относительная частотная зависимость Rrs, а именно – D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20, %.

Таблица 4
Показатели механики дыхания и диффузионной способности легких у больных 2-й группы (n = 38)
Table 4
Data of respiratory mechanics and lung diffusion test in group 2 patients (n = 38)

Показатель	*M ± SD*	95%-ный ДИ	*Min–max*
ЖЕЛ, %$_{долж.}$	74 ± 11	70–77	43–91
ФЖЕЛ, %$_{долж.}$	75 ± 12	71–79	36–95
$ОФВ_1$, %$_{долж.}$	75 ± 11	71–79	38–97
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ, %	81 ± 5	80–83	73–91
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	84 ± 4	82–85	78–91
$СОС_{25–75}$, %$_{долж.}$	73 ± 16	67–78	47–109
ОЕЛ, %$_{долж.}$	72 ± 7	70–75	58–82
ВГО, %$_{долж.}$	68 ± 16	63–73	39–112
ООЛ, %$_{долж.}$	71 ± 23	63–78	36–135
ООЛ / ОЕЛ, %$_{долж.}$	95 ± 29	85–104	51–158
$Raw_{общ.}$, кПа·с / л	0,31 ± 0,13	0,26–0,35	0,10–0,61
$Raw_{выд.}$, кПа·с / л	0,34 ± 0,14	0,30–0,39	0,14–0,67
$Raw_{вд.}$, кПа·с / л	0,25 ± 0,10	0,22–0,29	0,08–0,48
R0,5, кПа·с / л	0,22 ± 0,12	0,18–0,26	0,03–0,48
$DL_{COкорр.}$, мл / мин / мм рт. ст.	61 ± 15	56–66	28–87
$DL_{COкорр.}$ / V_A, мл / мин / мм рт. ст. / л	100 ± 22	93–108	43–137
V_A, л	60 ± 8	58–63	39–73

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ООЛ – остаточный объем легких; $Raw_{общ.}$ – общее бронхиальное сопротивление; $Raw_{выд.}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе; $Raw_{вд.}$ – бронхиальное сопротивление на вдохе; R0,5 – бронхиальное сопротивление при стандартной объемной скорости 0,5 л / с; $DL_{COкорр.}$ – скорректированный показатель диффузионной способности легких по монооксиду углерода (трансфер-фактор); V_A – альвеолярный объем.

При анализе параметров механики дыхания и ДСЛ у лиц с бронхолегочной патологией, не связанной с грубыми распространенными фиброзными изменениями легочной ткани (2-я группа), в среднем по группе показано типичное для рестриктивного типа вентиляционных расстройств, однако менее выраженное, чем у больных ИЛФ, снижение легочных объемов – ОЕЛ, ЖЕЛ, ООЛ, ВГО, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ (табл. 4). Показатель $СОС_{25–75}$ оставался в пределах нормальных значений, тогда как у больных ИЛФ он был снижен. В пределах нормальных значений находились $Raw_{вд.}$ и R0,5, однако зарегистрировано умеренное увеличение $Raw_{общ.}$ и $Raw_{выд.}$. У больных ИЛФ показатель $Raw_{общ.}$ оставался в пределах нормальных значений. Выявлено менее выраженное, чем у больных ИЛФ, снижение $DL_{COкорр.}$ и V_A, тогда как отношение $DL_{COкорр.}$ / V_A оставалось в пределах нормы.

Отклонения от нормы базовых показателей ИОМ разной степени выраженности (от I до III стадии) по данным ИОМ выявлены только у 39 % пациентов 2-й группы (табл. 5).

По данным анализа ИОМ у больных с бронхолегочной патологией, не связанной с грубыми распространенными фиброзными изменениями легочной ткани, и рестриктивным типом вентиляционных расстройств в среднем по группе показано, что параметры ИОМ находились в пределах нормальных значений, за исключением сдвига f_{res} в область более высоких частот.

С целью оценки взаимосвязи параметров ИОМ с показателями, традиционно используемыми для оценки вентиляционной функции легких, были рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Так, в 1-й группе выявлены умеренные обратные корреляционные связи легочных объемов, таких как ОЕЛ, ВГО, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ с deltaXrs5, умеренные обратные корреляционные связи $ОФВ_1$, $СОС_{25–75}$ и ВГО с Rrs5, а также умеренная прямая корреляционная связь $Raw_{общ.}$ с Rrs5. Во 2-й группе

Таблица 5
Показатели импульсной осциллометрии у больных 2-й группы (n = 38)
Table 5
Impulse oscillometry data in group 2 patients (n = 38)

Показатель	*M ± SD*	95%-ный ДИ	*Min–max*
Rrs5, %$_{долж.}$	114 ± 39	102–127	56–238
Rrs20, %$_{долж.}$	108 ± 31	98–118	48–180
D (Rrs5–Rrs20) / Rrs5, %	19 ± 11	15–22	0–43
D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20, %	25 ± 18	20–31	0–75
Rrs5–Rrs20	0,07 ± 0,06	0,05–0,09	0–0,23
deltaXrs5, кПа·с / л	0,13 ± 0,05	0,11–0,15	0,03–0,30
Co5	0,80 ± 0,07	0,78–0,82	0,70–0,90
f_{res}, Гц	15 ± 5	13–16	8–27

Примечание: ДИ – доверительный интервал; Rrs5, Rrs20 – резистивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно; D (Rrs5–Rrs20) / Rrs5, D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20 – частотная зависимость Rrs; deltaXrs5 – абсолютная разница (сдвиг) между должным и измеренным значениями реактивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; Co5 – когерентность при частоте осцилляций 5 Гц; f_{res} – резонансная частота.

корреляционные связи между данными параметрами не установлены. Ни в 1-й, ни во 2-й группе статистически значимых корреляционных связей параметров ИОМ с показателями ДСЛ не получено. Таким образом, при корреляционном анализе обнаружена взаимосвязь между базовыми показателями ИОМ и большинством параметров механики дыхания в 1-й группе, и ее отсутствие – во 2-й группе.

Наличие статистически значимых различий показателей спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, а также параметров дыхательного импеданса в двух группах оценивалось с помощью U-критерия Манна–Уитни (табл. 6).

Так, статистически значимые различия выявлены между показателями ОЕЛ, ООЛ / ОЕЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $СОС_{25–75}$, R0,5, $DL_{COкорр.}$, $DL_{COкорр.}$ / V_A, V_A, Rrs20, deltaXrs5, f_{res}, Co5, а также относительной и абсолютной частотными зависимостями Rrs. Между показателями ВГО, ООЛ, $Raw_{общ.}$, $Raw_{выд.}$, $Raw_{вд.}$, а также Rrs5 статистически значимых различий не установлено. Таким образом, большинство параметров механики дыхания и ИОМ статистически значимо различаются в 1-й и 2-й группах. Вместе с тем по данным спирометрии и бодиплетизмографии у пациентов обеих групп выявлены вентиляционные нарушения рестриктивного типа, тогда как показатели ИОМ были в большей степени изменены у пациентов 1-й группы. Следовательно, ИОМ может использоваться как дополнение к традиционно применяемым методам диагностики нарушений механики дыхания для выявления менее благоприятного течения вентиляционных расстройств рестриктивного типа, обусловленного грубыми, распространенными фиброзными изменениями легочной ткани.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- ИОМ наиболее информативна при диагностике рестриктивных нарушений механики дыхания при ИЛФ (отклонения от нормы базовых показателей ИОМ, преимущественно Xrs5, выявлены у 68 % пациентов с ИЛФ) и менее информативна – при бронхолегочной патологии, не связанной с грубыми распространенными фиброзными изменениями легочной ткани (только у 39 % пациентов данной группы выявлены изменения базовых показателей ИОМ);
- при ИЛФ с вентиляционными нарушениями рестриктивного типа наряду с уменьшением Xrs5, увеличением f_{res}, сохранением в пределах нормальных значений параметров Rrs5 и Rrs20 и патологической абсолютной частотной зависимостью Rrs, специфичных для любой легочной патологии, обусловливающей снижение ОЕЛ $\leqslant$ 69 $\%_{долж.}$, характерна патологическая относительная частотная зависимость Rrs, а именно – D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20 %;

Таблица 6
Статистическая значимость различий показателей спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста и импульсной осциллометрии в 1-й и 2-й группах (U-критерий Манна–Уитни; критическое значение уровня статистической значимости $p < 0,05$); $M \pm SD$
Table 6
Statistical significance of between-group difference for parameters of spirometry, body plethysmography, lung diffusion test, and impulse oscillometry (Mann–Whitney U-test; $p < 0.05$ was considered statistically significant)

Показатель	1-я группа (n = 34)	2-я группа (n = 38)	p
ЖЕЛ, $\%_{долж.}$	59 ± 12	74 ± 11	< 0,001
ФЖЕЛ, $\%_{долж.}$	56 ± 12	75 ± 12	< 0,001
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	58 ± 14	75 ± 11	< 0,001
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ, %	82 ± 6	81 ± 5	0,08
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	86 ± 5	84 ± 4	0,9
$СОС_{25–75}$, $\%_{долж.}$	58 ± 25	73 ± 16	< 0,001
ОЕЛ, $\%_{долж.}$	61 ± 11	72 ± 7	< 0,001
ВГО, $\%_{долж.}$	65 ± 17	68 ± 16	0,2
ООЛ, $\%_{долж.}$	73 ± 23	71 ± 23	0,6
ООЛ / ОЕЛ, $\%_{долж.}$	115 ± 27	95 ± 29	< 0,001
$Raw_{общ.}$, кПа·с / л	0,29 ± 0,18	0,31 ± 0,13	0,2
$Raw_{выд.}$, кПа·с / л	0,34 ± 0,18	0,34 ± 0,14	0,4
$Raw_{вд.}$, кПа·с / л	0,27 ± 0,18	0,25 ± 0,10	0,8
R0,5, кПа·с / л	0,15 ± 0,12	0,22 ± 0,12	0,01
$DL_{COкорр.}$, мл / мин / мм рт. ст.	39 ± 13	61 ± 15	< 0,001
$DL_{COкорр.}$ / V_A, мл / мин / мм рт. ст. / л	69 ± 18	100 ± 22	< 0,001
V_A, л	52 ± 9	60 ± 8	< 0,001
Rrs5, $\%_{долж.}$	115 ± 28	114 ± 39	0,6
Rrs20, $\%_{долж.}$	93 ± 22	108 ± 31	0,03
D (Rrs5–Rrs20) / Rrs5, %	30 ± 10	19 ± 11	< 0,001
D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20, %	47 ± 23	25 ± 18	< 0,001
Rrs5–Rrs20	0,13 ± 0,07	0,07 ± 0,06	< 0,001
deltaXrs5, кПа·с / л	0,21 ± 0,11	0,13 ± 0,05	0,001
Co5	0,7 ± 0,06	0,8 ± 0,07	< 0,001
f_{res}, Гц	18 ± 4	15 ± 5	0,002

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ООЛ – остаточный объем легких; $Raw_{общ.}$ – общее бронхиальное сопротивление; $Raw_{выд.}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе; $Raw_{вд.}$ – бронхиальное сопротивление на вдохе; R0,5 – бронхиальное сопротивление при стандартной объемной скорости 0,5 л / с; $DL_{COкорр.}$ – скорректированный показатель диффузионной способности легких по монооксиду углерода (трансфер-фактор); V_A – альвеолярный объем; Rrs5, Rrs20 – резистивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно; D (Rrs5–Rrs20) / Rrs5, D (Rrs5–Rrs20) / Rrs20 – частотная зависимость Rrs; deltaXrs5 – абсолютная разница (сдвиг) между должным и измеренным значениями реактивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; Co5 – когерентность при частоте осцилляций 5 Гц; f_{res} – резонансная частота.

- ИОМ может использоваться как дополнение к традиционно применяемым методам диагностики нарушений механики дыхания для выявления менее благоприятного течения вентиляционных расстройств рестриктивного типа.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 325–331. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-325-331

Конфликт интересов
Конфликт интересов отсутствует. Исследование выполнено без участия спонсоров.

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

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
2. Кирюхина Л.Д., Каменева М.Ю., Новикова Л.Н. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике рестриктивного варианта вентиляционных нарушений. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017; 59 (5, ч. 2): 136–141. DOI: 10.23670/IRJ.2017. 59.032.
3. Semenova E., Kameneva M., Tishkov A. et al. Relationship between the impulse oscillometry parameters and the lung damage in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J*. 2013; 42 (Suppl. 57): P1284.
4. Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю. и др. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; 1 (67): 8–16. DOI: 10.12737/article_5a9f258fe6d932.79474351.
5. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
6. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
7. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
8. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Lung Function Testing: European Respiratory Society Monograph. Sheffield, England: European Respiratory Society. 2005: 72–105.
9. Каменева М.Ю., Савушкина О.И., Черняк А.В. Импульсная осциллометрия. В кн.: Савушкина О.И., Черняк А.В., ред. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей. М.: Стром; 2017: 121–148.
10. Шик Л.Л., Канаев Н.Н., ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград: Медицина; 1980.
11. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie*. 2009; 63 (8): 461–469. DOI 10.1055/s-0029-1214938.
12. Клемент Р.Ф., Кузнецова В.К., ред. Современные проблемы клинической физиологии дыхании: Сборник научных трудов. Ленинград: Всесоюзный НИИ Пульмонологии МЗ СССР; 1987.
13. Каменева М.Ю. Оценка эффективности различных способов определения нормальных значений параметров механики дыхания при диагностике рестриктивного типа вентиляционных нарушений. *Российский семейный врач*. 2014; 18 (2): 24–28.
14. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies/American Thoracic Society. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1991; 144 (5): 1202–1218. DOI: 10.1164/ajrccm/ 144.5.1202.

Поступила 05.02.18

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
2. Kiryukhina L.D., Kameneva M.Yu., Novikova L.N. A role of impulse oscillometry for diagnosis of restrictive ventilatory disorders. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2017; 59 (5, ch. 2): 136–141. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.032 (in Russian).
3. Semenova E., Kameneva M., Tishkov A. et al. Relationship between the impulse oscillometry parameters and the lung damage in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J*. 2013; 42 (Suppl. 57): P1284.
4. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu. et al. An informative value of impulse oscillometry in detecting restrictive ventilatory disorders. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2018; 1 (67): 8–16. DOI: 10.12737/article_5a9f258fe6d932.79474351 (in Russian).
5. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
6. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
7. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
8. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Lung Function Testing: European Respiratory Society Monograph. Sheffield, England: European Respiratory Society; 2005: 72–105.
9. Kameneva M.Yu., Savushkina O.I., Chernyak A.V. Impulse oscillometry. In: Savushkina O.I., Chernyak A.V., eds. Lung Function Tests: From Theory To Practice. Practical Handbook. Moscow: Strom; 2017: 121–148 (in Russian).
10. Shik L.L, Kanayev N.N., eds. Clinical Respiratory Physiology. A Handbook. Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).
11. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H., Hoheisel G. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie*. 2009; 63 (8): 461–469. DOI 10.1055/s-0029-1214938.
12. Klement R.F., Kuznetsova V.K. (eds.). Current problems of clinical respiratory physiology. Collected scientific papers. Leningrad: Vsesoyuznyy NII Pul'monologii MZ SSSR; 1987 (in Russian).
13. Kameneva M.Yu. Efficacy of different methods to determine predictive values of parameters of respiratory mechanics for diagnosis of restrictive ventilatory disorders. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2014; 18 (2): 24–28 (in Russian).
14. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies/American Thoracic Society. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1991; 144 (5): 1202–1218. DOI: 10.1164/ajrccm/144.5.1202.

Received February 05, 2018

УДК 616.24-002.5-07:616.233-092

Изменения функционального статуса легких в ранний период эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных хроническим деструктивным туберкулезом

Л.А.Попова [1], Е.А.Шергина [1], О.В.Ловачева [2], И.Ю.Шабалина [1], Т.Р.Багдасарян [1], Н.Ф.Сидорова [1]

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;

2 –Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

Информация об авторах

Попова Лидия Анатольевна – к. м. н., старший научный сотрудник клинико-диагностического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-48; e-mail: l.popova@ctri.ru

Шергина Елена Александровна – к. м. н., заведующая отделением функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-48; e-mail: e.shergina@ctri.ru

Ловачева Ольга Викторовна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 681-84-22; e-mail: olga. lovacheva @yandex.ru

Шабалина Ирина Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник клинико-диагностического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-76; e-mail: bronholog@yandex.ru

Багдасарян Татевик Рафиковна – к. м. н., заведующая I терапевтическим отделением фтизиатрического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-52; e-mail: tatev0812@mail.ru

Сидорова Надежда Федоровна – к. м. н., врач-эндоскопист отделения эндоскопии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-76; e-mail: i.sivokozov@ctri.ru

Резюме

Целью данной работы явилось выявление не только качественных и количественных изменений вентиляционной и газообменной функции легких у больных деструктивным туберкулезом легких (ДТЛ) в ранние сроки формирования локального искусственного коллапса легких после эндоскопической клапанной бронхоблокации (ЭКББ), но и выраженности функциональной динамики от исходного функционального статуса пациента. **Материалы и методы**. Обследованы больные ДТЛ (n = 74; возраст – 18 лет – 61 год), получавшие лечение в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», которым проводилась ЭКББ. Критериями включения являлись длительность заболевания туберкулезом ⩽ 6 лет, наличие множественной лекарственной устойчивости возбудителя, стабилизация туберкулеза на фоне химио- и коллапсотерапии (пневмоперитонеум), абациллирование или олигобактериовыделение, исчерпанные возможности химиотерапии и пневмоперитонеума для закрытия каверн(ы). Критерии исключения – резекционные операции на легких, инфекция вирусом иммунодефицита человека. Через 4–6 нед. после установки эндобронхиального клапана исследована динамика показателей вентиляционной функции легких (жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1$ / ЖЕЛ, пиковая скорость выдоха, средняя объемная скорость в между 25 и 75 % форсированной ЖЕЛ) и газового состава крови (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, парциальное давление углекислого газа, насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови) при помощи аппаратуры *Master Screen Pneumo* (*Viasys Healthcare*, США), а также автоматического газоанализатора *Easy Blood Gas* (*Medica*, США). **Результаты**. Установлено, что изменения вентиляционной способности (ВСЛ) и газообменной функции легких в ранние сроки формирования локального искусственного коллапса после ЭКББ выявлены у > 50 % пациентов, а показатели газообмена и ЖЕЛ изменяются чаще, чем показатели бронхиальной проходимости. Динамика имеет как положительную, так и отрицательную направленность; выраженность – умеренная или значительная. Положительная функциональная динамика проявляется преимущественно улучшением газового состава крови, реже – увеличением ЖЕЛ, отрицательная – снижением ВСЛ по смешанному типу. **Заключение**. Продемонстрировано, что отрицательная функциональная динамика наиболее часто наблюдается при исходно нормальном состоянии ВСЛ. При имеющейся исходной патологии легочной вентиляции, уменьшении ЖЕЛ и / или наличии признаков бронхиальной обструкции частота отрицательной динамики снижается в 3–10 раз. Положительная динамика функциональных показателей чаще наблюдается при исходно умеренном снижении ВСЛ, чем при ее нормальном состоянии.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез легких, эндоскопическая клапанная бронхоблокация, функция легких.

Для цитирования: Попова Л.А., Шергина Е.А., Ловачева О.В., Шабалина И.Ю., Багдасарян Т.Р., Сидорова Н.Ф. Изменения функционального статуса легких в ранний период эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных хроническим деструктивным туберкулезом. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 332–340. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-332-340

Change in lung function early after endoscopic bronchial valve placement in patients with chronic cavitary tuberculosis

Lidiya A. Popova [1], Elena A. Shergina [1], Ol'ga V. Lovacheva [2], Irina Yu. Shabalina [1], Tatevik R. Bagdasaryan [1], Nadezhda F. Sidorova [1]

1 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia;

2 – Federal National Medical Research Center of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. Dostoyevskogo 4, bild. 2, Moscow, 127473, Russia

Author information

Lidiya A. Popova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical and Diagnostic Division, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-48; e-mail: l.popova@ctri.ru

Elena A. Shergina, Candidate of Medicine, Head of Department of Functional Diagnosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.:(499) 785-90-48; e-mail: e.shergina@ctri.ru

Ol'ga V. Lovacheva, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Co-existing Infections,Federal National Medical Research Center of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 681-84-22; e-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

Irina P. Shabalina, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical and Diagnostic Division, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-91-76; e-mail: bronholog@yandex.ru

Tatevik R. Bagdasaryan, Candidate of Medicine, Head of Therapeutic Department No.1, Division of Phthisiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-52; e-mail: tatev0812@mail.ru

Nadezhda F. Sidorova, Candidate of Medicine, an endoscopist, Department of Endoscopy, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-91-76; e-mail: i.sivokozov@ctri.ru

Abstract

The goal of this study was to analyze qualitative and quantitative changes in pulmonary ventilation and gas exchange early after endobronchial valve (EBV) placement intended to induce artificial local collapsed lung in patients with cavitary pulmonary tuberculosis. **Methods**. The study involved 74 patients with cavitary pulmonary tuberculosis underwent EBV placement to achieve cavity closure. As a result of EBV placement, one to two lung segments were blocked in 25 patients, three lung segments were blocked in 37 patients, and four to five lung segments were blocked in 12 patients. Pulmonary function and blood gases were measured in all patients before and 4 to 6 weeks after placing EVB. **Results**. Pulmonary ventilation and gas exchange parameters changed early after EBV placement in > 50% of patients. FVC and blood gas parameters changed more often than spirometry parameters. Functional improvement was considered in cases of blood gas improvement and, less frequently, in cases of VC improvement. Functional worsening was considered in cases in lung function decrease and development of mixed (coexisting obstructive and restrictive) abnormalities. **Conclusion**. In patients with cavitary pulmonary tuberculosis, EBV placement caused functional worsening more likely in patients with normal lung function at baseline. Functional worsening after EBV placement was 3- to 10-fold less likely in those with pulmonary ventilation abnormalities, such as VC decrease or bronchial obstruction, at baseline. Functional improvement after EBV placement was more often seen in moderately decreased lung functional parameters at baseline but not in patients with normal lung function.

Key words: pulmonary tuberculosis, lung function, gas exchange, endobronchial valve.

For citation: Popova L.A., Shergina E.A., Lovacheva O.V., Shabalina I.Yu., Bagdasaryan T.R., Sidorova N.F. Change in lung function early after endoscopic bronchial valve placement in patients with chronic cavitary tuberculosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 332–340 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-332–340

При увеличении частоты деструктивного туберкулеза легких (ДТЛ), вызванного микобактериями туберкулеза с множественной (МЛУ), в т. ч. широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью, снижается эффективность лечения больных; в таком случае требуется применение дополнительных патогенетических методов [1], одним из которых является коллапсотерапия, в т. ч. современная ее разновидность – эндоскопическая клапанная бронхоблокация (ЭКББ) [2]. ЭКББ успешно применяется для закрытия деструкций легочной ткани при разных заболеваниях воспалительного генеза (туберкулез, абсцесс, пневмония) в течение > 10 лет [3], а также для ликвидации патологических соустий между бронхами и плевральной полостью [2]. У пульмонологических пациентов ЭКББ применяется как метод эндоскопической объемной редукции легкого при гетерозиготной эмфиземе легких при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в случае незаращения плевральной полости [4]. По данным 3 международных клинических исследований (n = 565) по применению эндобронхиальных клапанов (ЭК) (международная группа VENT) у больных ХОБЛ отмечено повышение толерантности к физической нагрузке (улучшение качества жизни по данным анкеты SGQ, показателей 6-минутного шагового теста, велоэргометрии, прирост показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и уменьшение числа обострений ХОБЛ в течение 1 года, приводящих к госпитализации) [4–7].

В России ЭКББ используется преимущественно у больных фтизиатрического профиля, начиная с 2005 г. [8, 9]. Область применения метода все время расширяется, однако данных о функциональных изменениях, которые происходят при установке ЭК в просвет бронха того или иного диаметра и выключении из процесса дыхания определенного объема легочной ткани, недостаточно. Немногочисленные публикации, посвященные исследованию показателей функции внешнего дыхания у фтизиатрических пациентов, перенесших ЭКББ, свидетельствуют о незначительном и обратимом снижении показателей ФВД [10].

Целью настоящего исследования явились выявление качественных и количественных изменений вентиляционной и газообменной функции легких в ранние сроки после ЭКББ на примере больных ДТЛ, а также функциональной динамики при разном исходном функциональном статусе пациента.

Материалы и методы

Обследованы больные (n = 74: 38 мужчин, 36 женщин; средний возраст – 43,5 ± 9,8 года (18 лет – 61 год)) ДТЛ (фиброзно-кавернозный туберкулез, кавернозный туберкулез, инфильтративный туберкулез с распадом, казеозная пневмония), находившиеся на лечении в терапевтических отделениях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследователь-

ский институт туберкулеза» (2014–2015), у которых для закрытия полостей распада применялась ЭКББ на фоне этиотропного лечения туберкулеза. Критериями включения пациентов в исследование являлись возраст 18–65 лет, длительность заболевания туберкулезом ⩽ 6 лет, наличие МЛУ / ШЛУ возбудителя, схема химиотерапии с учетом лекарственной устойчивости возбудителя, исчерпанные возможности химио-, коллапсотерапии (пневмоперитонеум) для закрытия каверн(ы). Критериями исключения являлись резекционные операции на легких в анамнезе, наличие инфекции вирусом иммунодефицита человека.

ЭКББ выполнялась во время бронхоскопии под местной анестезией или наркозом. Бронх для установки ЭК выбирался при анализе компьютерной томографии органов грудной клетки и данных осмотра при бронхоскопии. В работе использовались клапаны внутрибронхиальные резиновые российского производства.

В соответствии с локализацией и объемом деструктивных изменений больным установлен ЭК с выключением из вентиляции 1–2 легочных сегментов (n = 25), 3 сегментов (n = 37) и 4–5 сегментов (n = 12). Все пациенты после проведения ЭКББ продолжали вести такой же образ жизни, как до указанного вмешательства. В этот период они находились на стационарном или амбулаторном лечении.

Всем больным до установки ЭК и через 4–6 нед. после ЭКББ проводилось исследование вентиляционной способности легких (ВСЛ) с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), показателей $ОФВ_1$, пиковой объемной скорости форсированного выдоха (ПОС), средней объемной скорости форсированного выдоха на уровне 25–75 % форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) ($СОС_{25–75}$), рассчитывался индекс Тиффно ($ОФВ_1$ / ЖЕЛ), выполнялся анализ газового состава артериализованной капиллярной крови с регистрацией парциального напряжения кислорода и углекислоты, а также насыщения крови кислородом (PaO_2, $PaCO_2$, SaO_2 %) [11]. Спирометрия выполнялась с соблюдением критериев контроля качества, рекомендованных Европейским респираторным / Американским торакальным (2005) и Российским респираторным обществами (2013) [12, 13]. При проведении измерений строго контролировалось выполнение маневров, особенно маневра форсированного выдоха и вдоха. Для анализа отбирались качественно и технически приемлемые (с должной степенью воспроизводимости) кривые. Для окончательного протокола выбиралась попытка с наибольшими значениями ЖЕЛ, ФЖЕЛ и $ОФВ_1$; остальные показатели выбирались из попыток форсированного выдоха с наибольшей суммой ФЖЕЛ и $ОФВ_1$. В связи с тем, что при выполнении маневра форсированного выдоха от пациента требуется значительное усилие, контрольное (повторное) исследование проводилось не ранее чем через 4–6 нед. после установки ЭК.

Кровь для анализа бралась из мочки уха, предварительно обработанной мазью Финалгон.

Исследования выполнялось на аппаратах *Master Screen Pneumo* (*Viasys Healthcare*, США) и автоматическом газоанализаторе *Easy Blood Gas* (*Medica*, США).

Для оценки основных спирометрических показателей применялись должные величины Европейского общества угля и стали [14]; PaO_2, и $PaCO_2$ оценивались в абсолютных величинах (мм рт. ст.), индекс Тиффно и SaO_2 – в процентах. Границами нормальных значений ЖЕЛ и $ОФВ_1$ считались 80 $\%_{долж.}$, $ОФВ_1$ / ЖЕЛ – 70 %, ПОС и $СОС_{25–75}$ – 60 $\%_{долж.}$ [11], PaO_2 – 80 мм рт. ст., SaO_2 – 95 %, $PaCO_2$ – 35–45 мм рт. ст. [15, 16].

По степени отклонения функциональных показателей от верхней и нижней границ нормы определялась выраженность следующих функциональных изменений:

- ЖЕЛ и $ОФВ_1$ – 79–60 $\%_{долж.}$; $ОФВ_1$ / ЖЕЛ – 69–60 %; ПОС и $СОС_{25–75}$ – 59–40 $\%_{долж.}$; PaO_2 – 79–60 мм рт. ст.; SaO_2 – 94–90 %; $PaCO_2$ – 34–28 и 46–50 мм рт. ст. (умеренные нарушения);
- ЖЕЛ и $ОФВ_1$ – 59–40 $\%_{долж.}$; $ОФВ_1$ / ЖЕЛ – 59–40 %; ПОС и $СОС_{25–75}$ – 39–20 $\%_{долж.}$; PaO_2 – 59–50 мм рт. ст.; SaO_2 – 89–80 %; $PaCO_2$ – 27–20 и 51–60 мм рт. ст. (значительные нарушения);
- ЖЕЛ и $ОФВ_1$ ⩽ 39 $\%_{долж.}$; $ОФВ_1$ / ЖЕЛ ⩽ 39 %; ПОС и $СОС_{25–75}$ ⩽ 19 $\%_{долж.}$; PaO_2 ⩽ 49 мм рт. ст.; SaO_2 ⩽ 79 %; $PaCO_2$ ⩽ 19, но ⩾ 61 мм рт. ст. (резкие нарушения).

Для исключения гипердиагностики функциональной динамики анализировались только те сдвиги функциональных показателей, которые превышали их индивидуальную повторяемость: для ЖЕЛ – на 7 $\%_{долж.}$, для $ОФВ_1$ – на 10 $\%_{долж.}$, для $ОФВ_1$ / ЖЕЛ – на 10 %, для ПОС – на 15 $\%_{долж.}$, для $СОС_{25–75}$ – на 20 $\%_{долж.}$, для PaO_2 – на 4 мм рт. ст., для SaO_2 – на 1 %, для $PaCO_2$ – на 2 мм рт. ст. [16].

Статистическая обработка проводилась с использованием программы *Microsoft Excel*. Достоверность межгрупповых различий по частоте обнаружения оценивались по критерию согласия (χ^2).

Результаты и обсуждение

Динамика разных функциональных показателей в срок 4–6 нед. после ЭКББ выявляется в 6,8–59,5 % случаев, а в 40,5–87,8 % изменения показателей отсутствуют или не превышают их повторяемости (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наиболее часто изменяются функциональные показатели газообмена (PaO_2, SaO_2, $PaCO_2$) и ЖЕЛ – в 59,5; 54,0; 36,5 и 39,2 % случаев соответственно, реже – показатели, характеризующие бронхиальную проходимость (БП), – $ОФВ_{долж.}$, $ОФВ_{долж.}$ / ЖЕЛ, ПОС и $СОС_{25–75}$, при этом динамика продемонстрирована лишь в 21,6; 12,2; 25,7 и 6,8 % случаев соответственно.

Изменения функциональных показателей часто имеют противоположную направленность, причем частота снижения функциональных показателей преобладает над частотой их увеличения. Так, показатель ВСЛ ($ОФВ_{долж.}$) и скоростной показатель БП

Пульмонология. 2018; 28 (3): 332–340. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-332-340

Таблица 1

Частота и выраженность изменения функциональных показателей у больных деструктивным туберкулезом легких (n = 74) после установки эндобронхиального клапана

Table 1

A rate and a degree of functional changes in patients with cavitary pulmonary tuberculosis (n = 74) after endobronchial valve placement

Показатель		Изменения показателей				Без существенных изменений	
	всего	увеличение		снижение			
	частота	частота	выраженность ($M \pm \sigma$)	частота	выраженность ($M \pm \sigma$)	частота	выраженность ($M \pm \sigma$)
	1	2	3	4	5	6	7
ЖЕЛ, $\%_{долж.}$	29 (39,2)	11 (14,9)	11,2 ± 3,2	18 (24,3)	15,6 ± 8,2	45 (60,8)	3,4 ± 2,7
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	16 (21,6)	3 (4,1)	13,7 ± 4,6	13 (17,6)	14,0 ± 9,5	58 (78,4)	7,1 ± 1,9
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ, %	9 (12,2)	3 (4,1)	12,7 ± 2,9	6 (8,5)	12,9 ± 2,8	65 (87,8)	6,9 ± 2,8
ПОС, $\%_{долж.}$	19 (25,7)	4 (5,4)	17,0 ± 2,4	15 (20,3)	24,3 ± 9,1	55 (74,3)	10,5 ± 3,6
$СОС_{25–50}$, $\%_{долж.}$	5 (6,8)	–	–	5 (6,8)	28,0 ± 4,8	69 (93,2)	11,4 ± 6,7
PaO_2, мм рт. ст.	44 (59,5)	19 (25,7)	8,7 ± 3,7	25 (33,8)	9,2 ± 4,0	30 (40,5)	1,8 ± 0,9
SaO_2, %	40 (54,0)	16 (21,6)	2,5 ± 1,5	24 (32,4)	2,1 ± 0,9	34 (46,0)	0,4 ± 0,4
$PaCO_2$, мм рт. ст.	27 (36,5)	7 (9,5)	4,3 ± 2,1	20 (27,0)	4,1 ± 1,6	47 (63,5)	1,5 ± 0,3

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $ОФВ_1$ / ЖЕЛ – индекс Тиффно; ПОС – пиковая объемная скорость форсированного выдоха; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75 % форсированной ЖЕЛ; PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом; $PaCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в крови.

Таблица 2

Частота и выраженность увеличения и снижения функциональных показателей после установки эндобронхиального клапана при различном исходном состоянии вентиляционной способности легких у больных (n = 74) деструктивным туберкулезом легких

Table 2

A rate and a degree of functional changes (improvement or worsening) after endobronchial valve placement in patients with cavitary pulmonary tuberculosis according to baseline lung function (n = 74)

Показатель и направление изменения	Исходное состояние вентиляционной способности легких					
	нормальное		умеренно сниженное		значительно сниженное	
	n = 23		n = 24		n = 27	
	частота изменения	выраженность ($M \pm \sigma$)	частота изменения	выраженность ($M \pm \sigma$)	частота изменения	выраженность ($M \pm \sigma$)
	1	2	3	4	5	6
ЖЕЛ $\%_{долж.}$ ↑	1 (4,3)	13,0 ± 0,0	4 (16,7)	12,8 ± 3,1	6 (22,2)	9,8 ± 3,1
ЖЕЛ $\%_{долж.}$ ↓	10 (43,5)***	17,1 ± 9,2	6 (25,0)	12,7 ± 6,7	2 (7,4)***	8,5 ± 0.5
$ОФВ_1$ $\%_{долж.}$ ↑	1 (4,3)	11,0 ± 0,0	1 (4,2)	11,0 ± 0,0	1 (3,7)	19,0 ± 0,0
$ОФВ_1$ $\%_{долж.}$ ↓	9 (39,1)*	17,6 ± 6,3	3 (12,5)*, **	13,3 ± 4,9	1 (3,7)**	10,0 ± 0,0
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ↑	2 (8,6)	13,5 ± 3,5	–	–	1 (3,7)	11,0 ± 0,0
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ ↓	2 (8,6)	14,5 ± 2,1	1 (4,2)	10,0 ± 0,0	3 (11,1)	13,7 ± 3,1
ПОС, $\%_{долж.}$ ↑	1 (4,3)	15,0 ± 0,0	2 (4,8)	17,5 ± 3,5	1 (3,7)	18,0 ± 0,0
ПОС, $\%_{долж.}$ ↓	8 (34,8)***	26,3 ± 8,1	6 (25,0)	22,3 ± 11,2	1 (3,7)***	20,0 ± 0,0
$СОС_{25–75}$, $\%_{долж.}$ ↑	–	–	–	–	–	–
$СОС_{25–75}$, $\%_{долж.}$ ↓	4 (17,4)	30,0 ± 7,3	1 (4,2)	26,0 ± 11,2	–	–
PaO_2, мм рт. ст. ↑	4 (17,4)	6,0 ± 0,8	5 (20,8)	6,6 ± 1,5	10 (37,0)	10,3 ± 3,9
PaO_2, мм рт. ст. ↓	9 (39,1)	10,4 ± 3,7	9 (37,5)	9,0 ± 4,9	7 (25,9)	7,3 ± 1,6
SaO_2, % ↑	2 (8,6)***	1,7 ± 0,0	4 (16,7)	1,5 ± 0,3	10 (37,0)***	3,0 ± 1,6
SaO_2, % ↓	10 (43,5)	2,1 ± 0,8	8 (33,3)	1,9 ± 1,1	6 (22,2)	2,5 ± 1,0
$PaCO_2$, мм рт. ст. ↑	2 (8,6)	2,7 ± 0,2	2 (8,4)	3,7 ± 0,9	3 (11,1)	3,8 ± 1,6
$PaCO_2$, мм рт. ст.↓	4 (17,4)	3,9 ± 1,3	9 (37,5)	4,0 ± 1,1	7 (25,9)	4,1 ± 2,5

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $ОФВ_1$ / ЖЕЛ – индекс Тиффно; ПОС – пиковая объемная скорость форсированного выдоха; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75 % форсированной ЖЕЛ; PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом; $PaCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в крови; достоверные различия между частотой изменения показателей в группах: * – 1-й и 2-й (столбцы 1 и 3) ($p < 0,05$); ** – 2-й и 3-й (столбцы 3 и 5) ($p < 0,05$); *** – 1-й и 3-й (столбцы 1 и 5) ($p < 0,05$).

Notes. *, statistically significant difference in the rate of change in lung function parameters between patient groups 1 and 2 (columns 1 and 3); $p < 0.05$; **, statistically significant difference in the rate of change in lung function parameters between patient groups 2 and 3 (columns 3 and 5); $p < 0.05$; ***, statistically significant difference in the rate of change in lung function parameters between patient groups 1 and 3 (columns 1 and 5); $p < 0.05$.

(ПОС) снижаются в 4 раза чаще, чем увеличиваются, а показатель $СОС_{25–75}$, никогда не увеличиваясь, снижается в 6,8 % случаев.

Положительная функциональная динамика наиболее часто проявляется улучшением газового состава крови – PaO_2 и SaO_2 возрастают у 19 (25,7 %) и 16 (21,6 %) больных соответственно. Несколько реже, в 11 (14,9 %) случаев, отмечено увеличение ЖЕЛ. Улучшение БП (по положительной динамике ПОС) отмечено в единичных случаях (5,4 %).

Отрицательная функциональная динамика также преимущественно выражается в снижении показателей кислородного обмена, несколько реже – в ВСЛ: значения PaO_2 и SaO_2 понизились у 25 (33,8 %) и 24 (32,4 %) обследованных, а $ОФВ_{долж.}$, ЖЕЛ и ПОС – у 13 (17,6 %), 18 (24,3 %) и 15 (20,3 %) больных соответственно. Средние значения выраженности увеличения и уменьшения показателей в большинстве случаев идентичны. Различие демонстрирует только скоростной показатель ПОС, который увеличивается в среднем на 17,0 ± 2,4 $\%_{долж.}$, а снижается в значительно большей степени – в среднем на 24,3 ± 9,1 $\%_{долж.}$ ($p < 0,05$).

С целью выявления вероятной зависимости функциональной динамики от состояния ВСЛ до ЭКББ все больные были разделены на 3 группы по ее исходному состоянию. В качестве критерия состояния легочной вентиляции использовался интегральный показатель $ОФВ_1$:

- $\geqslant 80\ \%_{долж.}$ – нормальное состояние;
- $79–60\ \%_{долж.}$ – умеренное снижение;
- $\leqslant 59\ \%_{долж.}$ – значительное снижение (табл. 2).

Наиболее частое (39,1 %) снижение $ОФВ_1$ после ЭКББ наблюдается при исходно нормальном состоянии ВСЛ, более редкое (12,5 %) – при умеренно сниженном ($p < 0,05$) и крайне редкое (3,7 %) – при значительно сниженном ($p < 0,05$). Такая же зависимость, но несколько менее выраженная, отмечена также относительно показателей ЖЕЛ и ПОС, когда при нормальной легочной вентиляции их снижение происходит в 43,5 и 34,8 % случаев, при умеренно сниженной – реже, в 25,0 и 25,0 % случаев ($p > 0,05$), а при значительно сниженной – лишь у 7,4 и 3,7 % пациентов ($p < 0,05$). Тенденция к снижению частоты отрицательной динамики по мере нарастания выраженности исходных вентиляционных нару-

Таблица 3

Частота и выраженность увеличения и снижения функциональных показателей после эндоскопической клапанной бронхоблокации при разном исходном состоянии жизненной емкости легких у больных (n = 74) деструктивным туберкулезом легких

Table 3

A rate and a degree of functional changes (improvement or worsening) after endobronchial valve placement in patients with cavitary pulmonary tuberculosis according to baseline vital capacity (n = 74)

Показатель и направление изменения	Наличие и выраженность изменения ЖЕЛ					
	A (без изменений)		B (умеренное снижение)		C (значительное снижение)	
	n = 35		*n* = 23		*n* = 16	
	частота, *n* (%)	выраженность (*M* ± σ)	частота, *n* (%)	выраженность (*M* ± σ)	частота, *n* (%)	выраженность (*M* ± σ)
	1	2	3	4	5	6
ЖЕЛ ↑	2 (5,7)*	11,5 ± 2,1	8 (34,8)*, **	10,5 ± 3,2	1 (6,3)**	16,0 ± 0,0
ЖЕЛ ↓	15 (42,8)*, ***	15,5 ± 8,7	2 (8,7)*	11,5 ± 3,5	1 (6,3)***	8,0 ± 0,0
$ОФВ_1$ ↑	1 (2,9)	11,0 ± 0,0	2 (8,7)	15,0 ± 5,7	–	–
$ОФВ_1$ ↓	11 (31,4)*, ***	16,3 ± 6,3	1 (4,3)*	19,0 ± 0,0	1 (6,3)***	10,0 ± 0,0
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ ↑	2 (5,7)	13,5 ± 3,5	–	–	1 (6,3)	11,0 ± 0,0
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ ↓	2 (5,7)	14,5 ± 2,1	1 (4,3)	10,0 ± 0,0	3 (11,1)	13,7 ± 3,1
ПОС ↑	2 (5,7)	15,0 ± 0,0	2 (8,7)	16,0 ± 1,0	–	–
ПОС ↓	10 (28,6)	24,0 ± 8,3	4 (17,4)	26,0 ± 13,1	1 (6,3)	20,0 ± 0,0
$СОС_{25–75}$ ↑	–	–	–	–	–	–
$СОС_{25–75}$ ↓	4 (11,4)	30,0 ± 7,3	1 (4,3)	26,0 ± 0,0	–	–
PaO_2 ↑	5 (14,3)*	6,2 ± 0,8	10 (43,5)*	8,9 ± 4,2	4 (25,0)	10,8 ± 2,6
PaO_2 ↓	12 (34,3)	9,3 ± 3,9	8 (34,8)	10,3 ± 4,5	5 (31,2)	6,6 ± 1,3
SaO_2, % ↑	4 (11,4)*	1,8 ± 0,5	9 (39,1*	2,2 ± 1,6	3 (18,7)	4,0 ± 1,4
SaO_2, % ↓	12 (34,3)	2,0 ± 0,8	8 (34,8)	2,3 ± 1,0	4 (25,0)	2,4 ± 1,2
$PaCO_2$ ↑	2 (5,7)	2,9 ± 0,2	4 (17,4)	2,8 ± 1,1	2 (12,5)	4,5 ± 1,4
$PaCO_2$ ↓	9 (25,7)	3,9 ± 1,0	8 (34,7)	4,3 ± 2,5	3 (18,7)	3,7 ± 0,12

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $ОФВ_1$ / ЖЕЛ – индекс Тиффно; ПОС – пиковая объемная скорость форсированного выдоха; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75 % форсированной ЖЕЛ; PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом; $PaCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в крови; достоверные различия между частотой изменения показателей в группах: * – 1-й и 2-й (столбцы 1 и 3) ($p < 0,05$); ** – 2-й и 3-й (столбцы 3 и 5) ($p < 0,05$); *** – 1-й и 3-й (столбцы 1 и 5).

Notes. *, statistically significant difference in the rate of change in lung function parameters between patient groups 1 and 2 (columns 1 and 3); $p < 0.05$; **, statistically significant difference in the rate of change in lung function parameters between patient groups 2 and 3 (columns 3 and 5); $p < 0.05$; ***, statistically significant difference in the rate of change in lung function parameters between patient groups 1 and 3 (columns 1 and 5); $p < 0.05$.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 332–340. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-332-340

шений наблюдается также относительно остальных показателей легочной вентиляции и газообмена ($ОФВ_1$ / ЖЕЛ; $СОС_{25–75}$; PaO_2 и SaO_2; $p > 0,05$).

Аналогичная обратная связь наблюдается и относительно частоты улучшения функциональных показателей ЖЕЛ, PaO_2 и SaO_2, когда их прирост после ЭКББ наиболее часто происходит на фоне значительно сниженной ВСЛ ($p > 0,05$ – для ЖЕЛ и PaO_2; $< 0,05$ – для SO_2).

Выраженность изменения функциональных показателей в сторону увеличения и снижения в 3 группах не различалась, т. е. не зависела от исходного состояния легочной вентиляции.

В связи с тем, что легочная вентиляция определяется величиной ЖЕЛ и состоянием БП, дополнительно проведено раздельное исследование динамики функциональных показателей в зависимости от этих 2 факторов.

Для исследования функциональной динамики при разном исходном состоянии ЖЕЛ все больные были разделены на 3 группы: А – с нормальной величиной ($\geqslant$ 80 $\%_{долж.}$); В – с умеренным (79–60 $\%_{долж.}$); С – со значительным ($\leqslant$ 59 $\%_{долж.}$) снижением ЖЕЛ (табл. 3).

При сопоставлении динамики функциональных показателей в группах А, В, С подтвердилась закономерность, выявленная относительно исходного состояния легочной вентиляции в целом (табл. 4). Максимально часто (31,4 и 42,8 %) снижение показателей легочной вентиляции $ОФВ_1$ и ЖЕЛ после ЭКББ происходит при исходно нормальной величине ЖЕЛ и значительно реже – при ее умеренном и значительном снижении (4,3 и 6,3 % ($p < 0,05$) – для $ОФВ_1$ и 8,7 и 6,3 % ($p < 0,05$) – для ЖЕЛ). При ухудшении БП по динамике скоростного спирометрического показателя ПОС сохраняется та же тенденция: при исходно нормальной ЖЕЛ снижение ПОС отмечено в 28,6 % случаев, а при умеренно и значительно сниженном – лишь в 17,4 и 6,3 % случаев ($p > 0,05$). Четкая связь частоты отрицательной динамики других показателей легочной вентиляции ($ОФВ_1$ / ЖЕЛ и $СОС_{25–75}$) с исходным состоянием ЖЕЛ и газов крови (PaO_2, SaO_2 и $PaCO_2$) отсутствует.

Улучшение ЖЕЛ, PaO_2 и SaO_2 при наличии умеренного исходного снижения ЖЕЛ отмечается в 3–6 раз чаще, чем при его отсутствии ($p < 0,05$), но при дальнейшем усугублении снижения ЖЕЛ до значительной степени частота положительной динамики ЖЕЛ, PaO_2 и SaO_2 уменьшается (с 34,8 до 6,3 % – для ЖЕЛ ($p < 0,05$), с 43,5 до 25,0 % –

Таблица 4

Частота и выраженность увеличения и снижения функциональных показателей после эндоскопической клапанной бронхоблокации при различном исходном состоянии бронхиальной проходимости у больных (n = 74) деструктивным туберкулезом легких

Table 4

A rate and a degree of functional changes (improvement or worsening) after endobronchial valve placement in patients with cavitary pulmonary tuberculosis according to baseline spirometry (n = 74)

Показатель и направление изменения	БП1 (обструкция отсутствует)		БП2 (умеренная обструкция)		БП3 (значительная и резкая обструкция)	
	n = 24		*n* = 23		*n* = 27	
	частота, *n* (%)	выраженность (*M* ± σ)	частота, *n* (%)	выраженность (*M* ± σ)	частота, *n* (%)	выраженность (*M* ± σ)
	1	2	3	4	5	6
ЖЕЛ ↑	1 (4,2)	13,0 ± 0,0	5 (21,7)	11,8 ± 3,4	5 (18,5)	10,2 ± 3,3
ЖЕЛ ↓	9 (37,5)	18,2 ± 9,1	5 (21,7)	13,6 ± 6,7	4 (14,8)	8,0 ± 0,8
$ОФВ_1$ ↑	–	–	3 (13,0)	11,0 ± 1,5	–	
$ОФВ_1$ ↓	9 (37,5)**	18,6 ± 5,6	3 (13,0)	10,3 ± 0,6	1 (3,7)**	10,0 ± 0,0
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ↑	2 (8,3)	13,5 ± 3,5	–	–	1 (6,3)	11,0 ± 0,0
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ ↓	3 (12,5)	13,0 ± 3,0	–	–	3 (11,1)	13,7 ± 3,1
ПОС ↑	1 (4,2)	15,0 ± 0,0	3 (13,0)	17,0 ± 2,6	–	–
ПОС ↓	11 (45,8)*, **	26,4 ± 9,8	3 (13,0)*	18,0 ± 2,0	1 (3,7)**	20,0 ± 0,0
$СОС_{25–75}$ ↑	–	–	–	–	–	–
$СОС_{75–25}$ ↓	5(20,8)	29,2 ± 6,5	–	–	–	–
PaO_2 ↑	7 (29,1)	5,9 ± 0,7	3 (13,0)	8,0 ± 1,4	9 (33,3)	10,8 ± 2,6
PaO_2 ↓	9 (37,5)	10,8 ± 4,3	9 (39,1)	8,7 ± 4,2	7 (25,9)	7,3 ± 1,6
SaO_2 ↑	4 (16,6)	1,5 ± 0,3	3 (13,0)	1,6 ± 0,3	9 (33,3)	3,1 ± 1,7
SaO_2 ↓	10 (41,7)	2,3 ± 1,1	8 (34,8)	2,0 ± 0,7	6 (22,2)	2,2 ± 1,1
$PaCO_2$ ↑	3 (12,5)	3,2 ± 1,0	2 (8,7)	2,7 ± 0,6	2 (7,4)	4,5 ± 1,4
$PaCO_2$ ↓	6 (25,0)	4,1 ± 1,4	6 (26,0)	3,9 ± 1,0	8 (27,6)	4,0 ± 2,1

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $ОФВ_1$ / ЖЕЛ – индекс Тиффно; ПОС – пиковая объемная скорость форсированного выдоха; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75 % форсированной ЖЕЛ; PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом; $PaCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в крови; достоверные различия между частотой изменения показателей в группах: * – 1-й и 2-й (столбцы 1 и 3) ($p < 0,05$); ** – 1-й и 3-й группах (столбцы 1 и 5) ($p < 0,05$).

Notes. *, statistically significant difference in the rate of change in lung function parameters between patient groups 1 and 2 (columns 1 and 3); $p < 0.05$; **, statistically significant difference in the rate of change in lung function parameters between patient groups 1 and 3 (columns 1 and 5); $p < 0.05$.

для PaO_2 ($p > 0,05$), с 39,1 до 18,7 % – для SO_2 ($p > 0,05$)) (см. табл. 3, строки 1, 11, 13 (ЖЕЛ ↑, PaO_2 ↑, SaO_2 % ↑)).

Для функциональной динамики через 4–6 нед. после ЭКББ исходное состояние БП также небезразлично, что подтверждается сопоставлением следующих 3 групп больных: БП1 – с нормальной, БП2 – с умерено сниженной, БП3 – со значительно и резко сниженной БП; указанные группы сформированы по наличию и степени выраженности изменений показателей $ОФВ_1$ / ЖЕЛ, ПОС и $СОС_{25–75}$ (см. табл. 4).

Наиболее значимо это влияние продемонстрировано в случае отрицательных изменений показателей $ОФВ_1$, ПОС и $СОС_{25–75}$, снижение которых свидетельствует о нарастании вентиляционных нарушений по обструктивному типу. Если в группе БП1 введение ЭК приводит к снижению $ОФВ_1$ у 37,5 % больных, то в группе БП3 – у 3,7 %, т. е. в 10 раз реже ($p < 0,05$); ПОС в группе БП1 в динамике снижается у 45,8 % пациентов, в группе БП2 – у 13,0 % ($p < 0,05$), при БП3 – у 3,7 % ($p < 0,05$). Такая же закономерность наблюдается и относительно показателя $СОС_{25–75}$: при отсутствии бронхиальной обструкции в 20,8 % случаев после введения ЭК отмечено ее снижение, а при наличии обструкции ее снижение не зарегистрировано ни у одного больного. Частота снижения ЖЕЛ также уменьшается с нарастанием выраженности бронхиальной обструкции, выявленной при исходном обследовании ($p > 0,05$).

При анализе положительной функциональной динамики в группах БП1, БП2, БП3 наблюдается только недостоверное увеличение частоты изменения ЖЕЛ при увеличении обструктивных нарушений. Частота улучшения остальных показателей легочной вентиляции, а также показателей газообмена от исходного состояния БП не зависит.

Логическое объяснение феномена «чем хуже, тем лучше», полученное в настоящем исследовании, заключается в следующем: при применении ЭКББ создается локальная бронхиальная обструкция с последующим формированием локального искусственного коллапса легкого, т. е. развитием легочной рестрикции, которое у пациентов с исходно нормальной функцией легких документируется изменениями показателей, характерными для ухудшения ВСЛ по обструктивному и рестриктивному типу, что соответствует данным публикаций [10, 17]; в то время как введение ЭК в бронх, дренирующий морфологически и функционально несостоятельный легочный сегмент(ты), практически не оказывает дополнительного обструктирующего и рестриктирующего воздействия. В ряде случаев локальный искусственный коллапс легкого даже способствует функциональному улучшению, т. к. при больших объемах каверн(ы) при ЭКББ прекращается поступление в них воздуха при вдохе и постепенно происходит их уменьшение (часть воздуха удаляется при выдохе через ЭК), т. е. уменьшается объем участков дыхательной системы, не участвующих в газообмене. Это продемонстрировано при применении ЭК у больных с гетерозиготной эмфиземой при ХОБЛ [6, 7, 14].

Полученные в настоящем исследовании данные позволят расширить показания для применения ЭКББ у пациентов со значительными нарушениями функции легких. К тому же этот метод является обратимым и безопасным – в случае значительной клинической выраженности функционального ухудшения всегда возможно провести удаление ЭК и вернуть параметры к исходному уровню.

Заключение

В случае применения метода ЭКББ для создания локального искусственного коллапса легких у > 50 % больных ДТЛ отмечаются изменения функционального состояния легких, что зарегистрировано в исследованиях, проведенных через 4–6 нед. после ЭКББ. Указанные изменения касаются как вентиляционной, так и газообменной функции. Показатели газообмена и ЖЕЛ чаще реагируют на введение ЭК (PaO_2, SaO_2 %, $PaCO_2$ и ЖЕЛ изменились в 56,8; 52,7; 36,5 и 37,8 % случаев), чем показатели БП ($ОФВ_1$, $ОФВ_1$ / ЖЕЛ, ПОС и $СОС2_{25–75}$ изменились в 23,0; 13,6; 25,7 и 6,8 % случаев соответственно).

$ОФВ_1$ и ЖЕЛ изменяются в среднем на 11–15 $\%_{долж.}$, $ОФВ_1$ / ЖЕЛ – на 12–13 %, ПОС – на 17–24 $\%_{долж.}$, $СОС_{25–75}$ – на 28 $\%_{долж.}$, PaO_2 – на 8–9 мм рт. ст., SaO_2 – на 2,1–2,5 %, $PaCO_2$ – на 4 мм рт. ст.

Функциональная динамика на фоне ЭКББ имеет как положительную, так и отрицательную направленность. Положительная функциональная динамика наиболее часто проявляется улучшением газового состава крови (24,3 %), реже – увеличением ЖЕЛ (14,9 %), в единичных случаях – улучшением БП. Отрицательная функциональная динамика преимущественно выражается в снижении ВСЛ ($ОФВ_1$ понизился в 18,9 % случаев, ЖЕЛ – в 22,9 %, ПОС – в 20,3 %).

На характер динамики показателей оказывает влияние исходный функциональный статус пациента. Наиболее часто отрицательная динамика наблюдается при исходно нормальном состоянии ВСЛ. При исходной патологии легочной вентиляции, в частности при снижении ЖЕЛ и / или признаках бронхиальной обструкции, частота отрицательной динамики функциональных показателей многократно (в 3–10 раз) снижается. Выявлено достоверное уменьшение частоты отрицательной динамики $ОФВ_1$, ЖЕЛ, ПОС и $СОС_{25–75}$ при наличии исходного снижения значений $ОФВ_1$, ЖЕЛ и бронхиальной обструкции. Улучшение ЖЕЛ, PaO_2 и SaO_2 чаще наблюдается при умеренно сниженной ВСЛ, чем при ее нормальном состоянии.

Наличие умеренных или даже значительных изменений ВСЛ у больных ДТЛ не должно препятствовать проведению ЭКББ, но требуется некоторая осторожность в виде стационарного наблюдения в первые 1–2 суток.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 332–340. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-332-340

Конфликт интересов
Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Васильева И.А., Багдасарян Т. Р., Баласанянц Г. С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М.; 2015. Доступно на: *http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf* [Дата обращения 19.03.17].
2. Ловачева О.В., Елькин А.В., Зимонин П.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. М.; 2015. Доступно на: *http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf* [Дата обращения 19.03.17].
3. Ловачева О.В., Шумская И.Ю., Файзуллин Д.Р. и др. Клапанная бронхоблокация при лечении рецидивирующего спонтанного пневмоторакса у больного с парасептальной эмфиземой легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; (4): 64–70. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-4-64-70.
4. Herth F.J., Noppen M., Valipour A. et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur. Respir. J*. 2012; 39 (6): 1334–1342. DOI: 10.1183/09031936.00161611.
5. Iftikhar I.H., McGuire F.R., Musani A.I. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: A meta-analysis. *Chron. Respir. Dis*. 2014; 11 (4): 237–245. DOI: 10.1177/1479972314546766.
6. Shah P.L., Herth F.J. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax*. 2014; 69 (3): 280–286. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203743.
7. Liu H., Xu M., Xie Y. et al. Efficacy and safety of endobronchial valves for advanced emphysema: A meta analysis. *J. Thorac. Dis*. 2015; 7 (3): 320–328. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.04.
8. Левин А.В., Цеймах Е.А., Николаева О.Б. и др. Коллапсотерапевтические методы в лечении больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада и с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; (12): 65–70.
9. Corbetta L., Tofani A., Montinaro F. et al. Lobar collapse therapy using endobronchial valves as a new complementary approach to treat cavities in multidrug-resistant tuberculosis and difficult-to-treat tuberculosis: A case series. *Respiration*. 2016; 92 (5): 316–328. DOI: 10.1159/000450757.
10. Склюев С.В., Краснов Д.В. Оценка влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания на примере больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких. *Пульмонология*. 2013; (5): 49–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-49-52.
11. Канаев В.В. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания. В кн.: Шик Л.Л., Канаев Н.Н., ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.: Медицина; 1980: 21–36.
12. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
13. 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.
14. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J*. 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
15. Славковская К. [Газы крови и кислотно-основное равновесие]. В кн.: Кристуфек П. [Функция дыхания в лабораторной и клинической практике]. Словакия, Мартин: Освета; 1982: 124–156 (на словацком).
16. Шергина Е.А., Нефедов В.Б., Саморукова М.В. Воспроизводимость определения газов и кислотно-основного состояния артериализованной капиллярной крови. *Туберкулез и болезни легких*. 2009; (7): 37–41.
17. Darwiche K., Karpf-Wissel R., Eisenmann S. et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in low-FEV_1 patients. *Respiration*. 2016; 92 (6): 414–419. DOI: 10.1159/000452629.

Поступила 20.03.17

References

1. Vasil'yeva I.A., Bagdasaryan T. R., Balasanyants G. S. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Multidrug Resistance. Moscow; 2015. Available at: *http://roftb.ru/net·sat_files/doks2015/rec2.pdf* [Accessed March 19, 2017] (in Russian).
2. Lovacheva O.V., El'kin A.V., Zimonin P.E. et al. Federal Clinical Guidelines on Blocking Technique Using Endobronchial Valve in Pulmonary Tuberculosis and its Complications. Moscow; 2015. Available at: *http://roftb.ru/net·sat_files/doks2015/rec7.pdf* [Accessed March 19, 2017] (in Russian).
3. Lovacheva O.V., Shumskaya I.YU., Fayzullin D.R. et al. Endobronchial valve therapy for recurrent spontaneous pneumothorax in patients with paraseptal emphysema. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (4): 64–70. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-4-64-70 (in Russian).
4. Herth F.J., Noppen M., Valipour A. et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur. Respir. J*. 2012; 39 (6): 1334–1342. DOI: 10.1183/09031936.00161611.
5. Iftikhar I.H., McGuire F.R., Musani A.I. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: A meta-analysis. *Chron. Respir. Dis*. 2014; 11 (4): 237–245. DOI: 10.1177/1479972314546766.
6. Shah P.L., Herth F.J. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax*. 2014; 69 (3): 280–286. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203743.
7. Liu H., Xu M., Xie Y. et al. Efficacy and safety of endobronchial valves for advanced emphysema: A meta analysis. *J. Thorac. Dis*. 2015; 7 (3): 320–328. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.04.
8. Levin A.V., Tseymakh E.A., Nikolayeva O.B. et al. Collapse therapy for tuberculous bronchopneumonia with cavitation and drug resistance. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013; (12): 65–70 (in Russian).
9. Corbetta L., Tofani A., Montinaro F. et al. Lobar collapse therapy using endobronchial valves as a new complementary approach to treat cavities in multidrug-resistant tuberculosis and difficult-to-treat tuberculosis: A case series. *Respiration*. 2016; 92 (5): 316–328. DOI: 10.1159/000450757.
10. Sklyuev S.V., Krasnov D.V. An evaluation of effects of endobronchial valve placement on lung function in patients with cavitary pulmonary tuberculosis. *Pul'monologiya*.

2013; (5): 49–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-49-52 (in Russian).
11. Kanaev V.V. Common issues of investigation of respiratory parameters and assessment criteria. In: Shik L.L., Kanaev N.N., eds. A Handbook on Respiratory Clinical Physiology. Leningrad: Meditsina; 1980: 21–36 (in Russian).
12. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
13. 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).
14. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung-volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J*. 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
15. Slavkovskaya K. [Blood gases and the acid-base balance]. In.: Kristufek P. [Lung function measurement in laboratory and clinilcal practice]. Slovakiya, Martin: Osveta; 1982: 124–156 (in Slovak).
16. Shergina E.A., Nefedov V.B. and Samorukova M.V. Reproducibility of measurement of blood gas and acid-base balance parameters in the arterialized capillary blood. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2009; (7): 37–41 (in Russian).
17. Darwiche K., Karpf-Wissel R., Eisenmann S. et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in low-FEV_1 patients. *Respiration*. 2016; 92 (6): 414–419. DOI: 10.1159/000452629.

Received March 20, 2017

Уважаемые читатели!

В статье Игнатовой Г.Л., Антонова В.Н. «Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких», опубликованной в № 2 / 2018 журнала «Пульмонология», на с. 191 (последний пункт главы «Заключение», 3-я строка снизу) допущена ошибка: вместо фразы «…на протяжении всех 4 лет наблюдения…» следует читать «…на протяжении всех 5 лет наблюдения…». Приносим свои извинения за неточность.

УДК 616.248-036.17-036.22(470)

Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации

С.Н.Авдеев[1, 2], Н.М.Ненашева[3], К.В.Жуденков[4], В.А.Петраковская[5], Г.В.Изюмова[5]

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;

3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;

4 – Общество с ограниченной ответственностью «Эм энд Эс десижанс», 119530, Москва, Очаковское шоссе, 28, стр. 2, пом. I, комн. 39;

5 – Общество с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284, Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корреспондент Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» 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

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

Жуденков Кирилл Владимирович – к. б. н., старший научный сотрудник Общества с ограниченной ответственностью «Эм энд Эс десижанс»; тел.: (495) 797-55-35; e-mail: kirill.zhudenkov@msdecisions.ru

Петраковская Вера Александровна – к. м. н., медицинский менеджер Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»; тел.: (495) 799-56-99 (доб. 1166); e-mail: vera.petrakovskaia@astrazeneca.com

Изюмова Галина Валентиновна – руководитель терапевтического направления Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»; тел.: (495) 799-56-99 (доб. 1500); e-mail: izyumova.galina@astrazeneca.com

Резюме

В обзоре приведены данные по распространенности, фенотипам, эндотипам и уровню контроля над тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). ТБА – широкораспространенное гетерогенное заболевание, от которого страдают 5–20 % больных бронхиальной астмой (БА). Заболеваемость ТБА в России, по данным фармакоэпидемиологических исследований, значительно превышает данные официальной статистики, поэтому необходимо ведение национального регистра больных ТБА. Традиционный подход к терапии ТБА не всегда эффективен ввиду возможного неконтролируемого течения заболевания и сохранения признаков эозинофильного воспаления дыхательных путей. Выделение фенотипов / эндотипов целесообразно для разработки индивидуального подхода к терапии больных ТБА, что позволяет добиться лучшего контроля над заболеванием и минимизировать риски развития обострений, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов лечения. В статье представлены основные изменения в Глобальной инициативе по БА (*Global Initiative for Asthma*, 2018), касающиеся терапии ТБА, а также подчеркнуто, что применение препаратов моноклональных антител против интерлейкинов (IL)-5 и антител к иммуноглобулину (Ig) E может способствовать достижению успеха при лечении пациентов с неконтролируемой ТБА. В настоящее время в России зарегистрированы 3 иммунобиологических препарата, относящихся к группе фенотип-обусловленных методов терапии ТБА – омализумаб (анти-IgE-терапия) и реслизумаб, меполизумаб (анти-IL-5-терапия).

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, фенотип, эндотип, контроль над бронхиальной астмой, биомаркеры, эозинофилия, моноклональные антитела гуманизированные, омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, Глобальная инициатива по бронхиальной астме (2018).

Для цитирования: Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation

Sergey N. Avdeev[1, 2], Natal'ya M. Nenasheva[3], Kirill V. Zhudenkov[4], Vera A. Petrakovskaya[5], Galina V. Izyumova[5]

1 – I.M.Sechenov First Federal 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;

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

4 – M&S Decisions LLC: Ochakovskoye shosse 28, build. 2, office 1, room 39, Moscow, 119530, Russia;

5 – AstraZeneca Pharmaceuticals LLC: ul. Begovaya 3, build. 1, Moscow, 125284, 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 Federal 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 M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology, Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

Kirill V. Zhudenkov, Candidate of Biology, Principal Scientist M&S Decisions LLC; tel.: (495) 797-55-35; e-mail: kirill.zhudenkov@msdecisions.ru

Vera A. Petrakovskaya, Candidate of Medicine, Medical Manager, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; tel.: (495) 799-56-99 (+1166); e-mail: vera.petrakovskaia@astrazeneca.com

Galina V. Izyumova, Head of Therapeutic Field, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; tel.: (495) 799-56-99 (+1500); e-mail: izyumova.galina@astrazeneca.com

Abstract

The article provides a review on prevalence, phenotypes, endotypes, and the control of severe bronchial asthma. Severe asthma is a widespread, heterogeneous disease that affects 5 – 20% of patients with bronchial asthma. Prevalence of severe asthma in Russia significantly exceeds the official statistics data, therefore it is necessary to maintain a national register of patients with severe asthma. The conventional therapy for severe asthma is not always effective due to the uncontrolled course of the disease and eosinophilic airway inflammation. The identification of asthma phenotype/endotype is reasonable to develop a personalized approach to treatment. This approach allows to achieve better control of the disease and to minimize the risk of asthma exacerbations, fixed airway obstruction and adverse effects of the pharmacological therapy. The main changes in the Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, 2018) concerning severe asthma therapy are highlighted in this article. It is also emphasized that the use of monoclonal IL-5 and IgE-antibodies could contribute to successful treatment of patients with uncontrolled severe asthma. Currently, two immunobiological drugs have been registered in Russia, omalizumab (anti-IgE antibody) and reslizumab (anti-IL-5 antibody).
Key words: severe asthma, phenotype, endotype, asthma control, biomarkers, eosinophils, monoclonal antibodies, omalizumab, reslizumab, mepolizumab, Global Initiative for Asthma.

For citation: Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 341–358 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

Распространенность и медико-социальная значимость бронхиальной астмы

Медико-социальная значимость

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических гетерогенных заболеваний дыхательных путей, от которого страдают пациенты разного возраста. БА характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как различные по времени и интенсивности свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

БА относится к числу глобальных проблем здравоохранения, имеющих большую социально-экономическую значимость. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире БА обусловливает 26,2 млн DALY (*Disability Adjusted Life Years* – показатель, отражающий число лет жизни, измененных (потерянных) в связи с нетрудоспособностью) [2], что по сравнению с 1990-м г. выше на 42,8 %, при этом показатели смертности от БА слабо коррелируют с распространенностью заболевания – в 2015 г. в мире от БА умерли 397 тыс. человек [2, 3].

В странах Европейского Союза (ЕС) экономическое бремя БА, обусловленное как прямыми, так и непрямыми затратами (такими как госпитализация, лекарственные средства, нетрудоспособность), составляет от 509 евро – для контролируемой БА до 2 281 евро – для неконтролируемой БА на 1 пациента, а общая ожидаемая стоимость лечения БА в популяции пациентов стран ЕС, по данным *S.Accordini et al.* (2013), может достигать 19,3 млрд евро [4]. По результатам недавнего анализа работ, опубликованных в англо- и испаноязычном сегменте баз данных по медицине, сделан вывод, что ежегодные дополнительные расходы, связанные с БА взрослых, колеблются от 400 до 5 300 евро и возрастают пропорционально степени тяжести заболевания с 964 евро – для БА легкой степени до 11 703 евро – для персистирующей тяжелой БА (ТБА) [5].

Эпидемиология

По результатам эпидемиологических исследований последних лет подтверждена высокая распространенность БА у детей и взрослых, различие в среднем составляет 5–10 %, при этом в мире от БА страдают 235–300 млн человек [1, 6, 7]. Согласно данным российских исследований, распространенность БА в нашей стране составляет 5–7 %: среди взрослых – 6–6,9 %, среди детей и подростков – 8–10 % [8–11]. Важно отметить, что в большинстве стран, включая Россию, число больных БА, особенно детей, неуклонно растет с каждым годом. Так, в 2014 г. доля диагностированных больных БА в РФ составила 15–20 % общего числа пациентов (961 на 100 тыс. населения) [12]. По последним данным экспертов *Chronic Respiratory Disease Collaborators* (GBD, 2015), распространенность БА в мире увеличилась на 12,6 % по сравнению с 1990-м г., при этом стандартизированная по возрасту заболеваемость снизилась на 17,7 % [13].

Несмотря на большое количество сообщений о распространенности БА в различных популяциях, отсутствие единых общепринятых четких критериев определения БА является причиной невозможности сравнения данных, полученных в разных странах. Однако опираясь на стандартизованные методы оценки распространенности БА и заболеваний, сопровождающихся свистящими хрипами у детей и взрослых, можно утверждать, что распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18 % [14].

В последние десятилетия показано, что существующие различия по распространенности БА между странами уменьшаются, особенно в возрастной группе 13–14 лет, при этом в странах с традиционно высокими показателями – Северная Америка, Западная Европа – распространенность падает, а в регионах с низкими показателями – растет. Считается, что этот факт отражает мировую тенденцию к большей осведомленности о БА и улучшении ее диагностики [14].

В то же время результаты многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных с использованием разных методологических подходов, свидетельствуют о том, что распространенность БА, в т. ч. ТБА, в несколько раз превышает показатели официальной статистики. Так, по данным *А.В.Емельянова и соавт.* (2012), распространенность БА в Санкт-Петербурге среди взрослого населения в 2000–2001 гг. составляла 7,6 % [15], а в Москве, по данным *Г.Б.Федосеева и соавт.* (2006), – 13 % [16], что значительно выше официальных данных. Основными причинами расхождения считаются существенные отличия условий проведения клинических исследований от реальной практики, ошибочная диагностика, нежелание ухудшить отчетные показатели заболеваемости, а в педиатрии – возможное негативное отношение родителей ребенка к постановке диагноза БА и связанные с этим последствия (необходимость госпитализации, обследования) [10, 17]. Кроме того, данные официальной статистики базируются на показателях, полученных по обращаемости пациентов в лечебные учреждения, при этом постановка диагноза БА запаздывает у многих пациентов на 4–5 лет [10].

Большинство больных, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в виде монопрепаратов или в комбинации с длительно действующими β_2-агонистами (ДДБА) и / или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛР) и при условии соблюдения оптимальной приверженности терапии и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль над заболеванием [7].

Контроль над БА рассматривается как главная цель терапии этого заболевания и одновременно – как важнейший маркер качества оказания медицинской помощи [1]. Результаты первых исследований по контролю над БА, проведенных в США и Европе более 10 лет назад, свидетельствовали о том, что лишь у 5 % пациентов течение БА было контролируемым. По данным более поздних исследований показано, что благодаря изменениям в характере и объеме фармакотерапии БА доля больных с контролируемым течением этого заболевания увеличилась до 42–49 % [18–21].

Однако в общей структуре заболевания 5–10 % [7] пациентов остаются рефрактерными к стандартной терапии или достигают контроля над заболеванием только при применении высоких доз иГКС в сочетании с другими поддерживающими препаратами (и / или оральными ГКС (оГКС)), при этом диагноз БА у таких больных подтвержден и они компенсированы по сопутствующей патологии [1]. Такие лица относятся к категории страдающих **ТБА**. Под ТБА понимается БА, при которой требуется лечение, соответствующее ступеням 4–5 терапии по классификации Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* – GINA), т. е. высоких доз иГКС / ДДБА, тиотропия, таргетной терапии и / или оГКС, для того чтобы сохранить контроль (ступень 5), или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [22, 23]. Как правило, у больных ТБА отмечается высокая частота обострений, они часто внепланово обращаются за медицинской помощью, в т. ч. неотложной, госпитализируются и составляют группу повышенного риска летального исхода [22].

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества (2017) и GINA (2018), под **неконтролируемой БА** понимается невыполнение критериев контроля над заболеванием у пациентов, получающих базисную терапию [1, 24].

Основу диагноза неконтролируемой БА составляет наличие у пациента 3–4 признаков из приведенных в табл. 1 в течение последних 4 нед.

Важным условием верификации ТБА является исключение альтернативных диагнозов, низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции. В то же время необходимо подчеркнуть, что не все пациенты с неконтролируемой

Таблица 1
Уровни контроля над бронхиальной астмой [1]
Table 1
Levels of asthma control [1]

За последние 4 нед. у пациента отмечались:		Хорошо контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы БА > 2 раз в неделю	Да	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
	Нет			
Ночные пробуждения из-за БА	Да			
	Нет			
Применение препаратов, облегчающих симптомы БА (купирование симптомов), > 2 раз в неделю	Да			
	Нет			
Наличие любого ограничения активности из-за БА	Да			
	Нет			

Примечание: БА – бронхиальная астма.

БА характеризуются тяжелым течением заболевания [11, 23].

В 2014 г. опубликовано консенсусное определение ТБА, в котором приведено различие между **неконтролируемой** (*difficult-to-treat severe asthma*) БА и ТБА (табл. 2) [25]. К группе больных **неконтролируемой** БА относятся пациенты с факторами риска, препятствующими достижению контроля, такими как некомпенсированные сопутствующие заболевания, курение, проблемы низкой приверженности терапии, несоответствующее или неправильное использование лекарств (включая ошибки использования ингаляторов и некорректную технику ингаляции), сохраняющийся контакт с аллергенами у больных аллергической БА [7, 26]. Неконтролируемая ТБА – это подтип ТБА; термин ТБА используется для описания **резистентной к терапии ТБА** (*treatment-resistant severe asthma*), которая характеризуется невозможностью достижения контроля над заболеванием даже при использовании максимальных рекомендованных доз стандартных лекарственных препаратов (рефрактерная БА) или возможностью его достижения только при использовании максимальных доз, включая регулярное применение оГКС (ГКС-зависимая БА) [11]. При рефрактерной ТБА в дыхательных путях, наряду с воспалительной реакцией, развиваются необратимые структурные изменения (в результате восстановительных процессов в ответ на хроническое воспаление), называемые ремоделированием бронхов, которые включают в себя бокаловидноклеточную гиперплазию желез подслизистого слоя бронхов, гиперплазию и гипертрофию гладкой мускулатуры, гиперваскуляризацию подслизистого слоя бронхов, накопление коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, и субэпителиальный фиброз [27].

В настоящее время не существует валидизированных тестов для оценки чувствительности к ГКС, однако установлено, что чувствительность к ГКС может снижаться на фоне ожирения и табакокурения, а исключение этих факторов способно повысить ответ на терапию ГКС [7].

Современные представления о ТБА во многом основываются на результатах международных исследований, выполненных в США и ряде стран Западной Европы (ENFUMOSA, TENOR, SARP I, SARP II, SARP III и др.), по результатам которых продемонстрирована гетерогенность этого заболевания. Оказалось, что среди пациентов преобладают женщины с избыточной массой тела, у которых часто наблюдается малообратимая обструкция дыхательных путей. У больных чаще встречается гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте и сопутствующие заболевания (синусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, пневмонии и др.) [28]. В случае неконтролируемой ТБА существенно снижается качество жизни пациентов.

По разным данным, в популяции взрослых ТБА регистрируется в 5–20 % случаев [18, 29, 30]; у подростков – до 30 % [31], у детей – около 10 % [32]. Согласно результатам исследования компании GfK (Россия), в котором оценивалось поведение врачей при лечении пациентов с БА и хронической обструктивной болезнью легких, в котором участвовали терапевты (n = 80), пульмонологи (n = 80), аллергологи (n = 80) из 8 крупных городов РФ, включая Москву и Санкт-Петербург, в структуре первичных больных БА, обратившихся за помощью к пульмонологам и аллергологам, доля пациентов с ТБА составляет 20 и 14 % соответственно [29].

По данным 3 крупных исследований, около 50 % больных БА не достигают контроля над течением болезни: в США – 40 % [33], во Франции, Германии, Италии, Испании и Англии – > 50 % [34], в Австралии – 46 %, при этом у 23 % контроль над течением болезни отсутствует [35]. В исследовании MAGIC показано, что частота случаев неконтролируемой БА увеличивается по мере возрастания сту-

Таблица 2
Критерии определения неконтролируемой и резистентной к терапии бронхиальной астмы
Table 2
Criteria of difficult-to-control and treatment-resistant asthma

Резистентная к терапии БА [25]	Трудная для лечения БА [1]
Невозможность достижения контроля над заболеванием во время терапии:	**Отсутствие контроля над заболеванием, несмотря на высокий объем терапии вследствие:**
• высокими дозами иГКС в сочетании с как минимум 1 дополнительным контролирующим препаратом (ДДБА, монтелукаст, теофиллин)	• плохого комплаенса
+ и / или	• психосоциальных факторов
• оГКС > 6 мес. в год	• постоянной экспозиции с аллергенами, триггерами
Наличие во время терапии как минимум одного из следующих факторов:	• нелеченных сопутствующих заболеваний
• плохой контроль над симптомами: ACT < 20 или ACQ > 1,5 балла	
• частые тяжелые обострения БА (как минимум 2 обострения в последние 12 мес.)	
• серьезные обострения (как минимум 1 госпитализация или искусственная вентиляция легких в последние 12 мес.)	
• ограничение бронхиальной проходимости: $ОФВ_1$ < 80 $\%_{долж.}$ (если $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ ниже нормы)	

Примечание: БА – бронхиальная астма; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2-агонисты; оГКС – оральные глюкокортикостероиды; АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – вопросник по контролю над симптомами бронхиальной астмы; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

пеней терапии, т. е. тяжести болезни [36]. Считается, что 10,4 случая на 10 тыс. населения приходится на пациентов с БА, страдающих рефрактерной ТБА [37].

Опубликованные показатели контроля над ТБА в РФ значительно отличаются от таковых в странах ЕС и США и разнятся между исследованиями. В первом национальном многоцентровом исследовании ТБА НАБАТ (7 городов РФ; 2004) установлено отсутствие контроля над БА у всех пациентов (n = 515) в начале исследования и достижение хорошего контроля над заболеванием у > 80 % больных после терапии иГКС / ДДБА [38].

Несколько позже, в 2011 г., в рамках российского многоцентрового ретроспективного открытого исследования НИКА (n = 1 000; 26 амбулаторных лечебных учреждений; 12 городов РФ) проводился однократный опрос больных БА и врачей в условиях поликлинической практики. Установлено, что в целом контролируемая БА отмечалась у 23 % больных, частичный контроль и неконтролируемое течение заболевания – у 35 и 42 % соответственно. Кроме того, показано, что доля больных неконтролируемой БА прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания: неконтролируемое течение наблюдалось у 23, 41 и 65 % лиц с БА легкой и средней степени тяжести и ТБА соответственно [18]. Полученные в этом исследовании результаты свидетельствуют о значительном росте доли пациентов с контролируемой формой БА по сравнению с 2005 г. [17], что позволило констатировать, что в последние годы контроль над симптомами БА в РФ сопоставим с таковым в развитых западных странах. По данным *Н.И.Ильиной* (2014), в России зарегистрировано 41,75 % случаев персистирующей ТБА, 19,16 % – среднетяжелой, 15,36 % – легкой персистирующей и 23,73 % – интермиттирующей БА [39].

Однако по данным *Г.Р.Сергеевой и соавт.* (2015), полученным в когортном одномоментном исследовании с участием амбулаторных пациентов (n = 119), направленных на консультацию терапевтами и врачами общей практики, у 82 % больных ТБА отмечалось неконтролируемое течение заболевания, только у 8 и 10 % был достигнут полный и частичный контроль соответственно [40]. Таким образом, очевидно, что статистика контроля над БА в России сильно колеблется.

Необходимо отметить, что при лечении лиц с неконтролируемой ТБА требуются значительные расходы, на долю которых приходится > 80 % от затраченных на терапию БА ресурсов здравоохранения [40, 41]. Отсутствие контроля над заболеванием приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения, росту непрямых затрат, обусловленных временной утратой нетрудоспособности, инвалидностью и летальностью [39]. Поэтому одной из важнейших задач является улучшение диагностики ТБА с целью выбора оптимальной стратегии терапии, которая позволит достичь контроля над БА у большего числа пациентов. Под термином «общий контроль» понимается снижение потенциального риска, обусловленного ухудшением состояния, развитием обострений и прогрессированием заболевания [42].

Безусловно, объективная оценка и анализ основных эпидемиологических показателей заболеваемости БА становятся возможными только при наличии единой современной системы учета пациентов, поэтому актуальной задачей является ведение национального регистра больных ТБА. Важными предпосылками для разработки и ведения этого регистра являются существенное расхождение показателей заболеваемости между реальными цифрами и официальными данными, широкая распространенность заболевания и его медико-социальная значимость. Кроме того, с помощью регистра появится возможность оценки потребности в лекарственных препаратах и изделиях медицинского назначения, будет упрощено формирование отчетов для Министерства здравоохранения Российской Федерации по оценке качества медицинской помощи и состояния медицинской службы региона, а данные по эпидемиологии, диагностике и терапии БА будут более объективными не только в конкретном лечебно-профилактическом учреждении / регионе, но и в России в целом.

Фенотипы / эндотипы и биомаркеры бронхиальной астмы в клинической практике

Фенотипы бронхиальной астмы

ТБА, как и любая БА, неоднородна [43]. Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике. Под фенотипами БА понимаются узнаваемые кластеры демографических, клинических и / или патофизиологических характеристик БА, которые являются результатом взаимодействия генов пациента с окружающей средой [44]. Согласно GINA *Report* (2018), выделяются 5 следующих фенотипов БА [1]:

- **аллергическая БА** часто начинается в детстве и связана с прошлой и / или семейной историей аллергических заболеваний, таких как экзема, аллергический ринит, аллергия на продукты питания или лекарственные средства. При обследовании индуцированной мокроты этих пациентов до лечения часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с этим фенотипом БА обычно хорошо реагируют на лечение иГКС;
- **неаллергическая БА** встречается у взрослых и не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической БА могут не отвечать на терапию иГКС;
- **БА с поздним дебютом.** У некоторых пациентов, особенно женщин, БА развивается впервые уже во взрослом возрасте. У таких больных аллергия

чаще отсутствует; им, как правило, требуются более высокие дозы иГКС либо они являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии;

- **БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей.** У некоторых пациентов с длительным анамнезом БА наблюдается фиксированная обструкция дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки;
- **БА у больных с ожирением.** У пациентов с ожирением и БА часто отмечаются выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением [1].

Фенотипирование позволяет распределять больных по подгруппам с учетом клинических данных, функциональных показателей и триггерных факторов, прогнозировать эффективность лечения, динамику развития заболевания, а также проводить персонализированную таргетную терапию и профилактику БА [44, 45]. Основной целью фенотипирования является облегчение выбора наиболее эффективной терапии, особенно у больных с неконтролируемой БА, при этом фенотипирование не включает патофизиологические механизмы развития БА [45].

Со временем фенотип БА может меняться. По результатам исследования временной стабильности фенотипов БА у взрослых (n = 3 320) *A.Boudier et al.* (2013) через 10 лет наблюдения сделан вывод, что фенотип сохранился у 54–88 % участников исследования [46]. При этом отмечено, что неблагоприятная динамика чаще наблюдалась у больных с неаллергическим фенотипом БА. На фенотип могут влиять факторы окружающей среды, аллергены, сезонные изменения, экологические факторы, инфекция органов дыхания, терапия иГКС [47].

Эндотипы бронхиальной астмы

Выявление патобиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА, или т. н. эндотипов БА – насущная задача в оптимизации терапии БА, особенно ТБА. Согласно определению *G.P.Anderson*, эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом [48]. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, т. к. эндотип – это молекулярная основа фенотипов.

В зависимости от иммунологической характеристики воспаления в бронхах различаются Т2-эндотип и не-Т2-эндотип БА. Отмечено, что большая часть пациентов с ТБА относится к Т2-эндотипу [49].

Т2-эндотип БА обусловлен доминированием Th2-лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) и / или высокой активностью врожденных лимфоидных клеток 2-го типа – ILC2-клеток, участвующих в развитии как неаллергической, так и аллергической БА [50]. Как Th2-, так и ILC2-клетки продуцируют интерлейкин (IL)-5, обусловливающий формирование неконтролируемого эозинофильного воспаления в нижних дыхательных путях. IL-5 и другие цитокины (IL-4, IL-13), вырабатываемые Th-2, участвуют в запуске иммуноглобулин (Ig) E-обусловленных реакций гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой оболочке и ремоделирование бронхиальной стенки [24].

Не-Т2-эндотип БА остается менее определенным и ассоциирован с нейтрофильным или малогранулоцитарным типом воспаления, реализуемым через Th-1 и Th-17 лимфоциты [24].

ТБА включает ряд патофизиологических фенотипов [11]:

- **эозинофильный** (эозинофилы мокроты ⩾ 3 % [51]; преимущественно при Т2-эндотипе как атопической, так и неаллергической БА);
- **нейтрофильный** (нейтрофилы мокроты > 61 % [52], ⩾ 76 % [53]; при не-Т2-эндотипе);
- **смешанный** (эозинофилы мокроты ⩾ 3 % [51]; нейтрофилы мокроты > 61 % [52] и ⩾ 76 % [51]);
- **малогранулоцитарный** (с нормальным содержанием эозинофилов и нейтрофилов, присутствуют только резидентные клетки) [52, 53].

Выделение фенотипов / эндотипов способствует лучшему пониманию сущности заболевания и целесообразно для разработки индивидуального подхода к терапии [53]. Однако следует отметить, что в настоящее время не существует единой точки зрения на критерии выделения фенотипов, что обусловлено, в первую очередь, отсутствием специфичных для большинства фенотипов биомаркеров. Единственным объективным критерием является наличие или отсутствие эозинофилии [54].

Термином «эозинофильная БА» (ЭБА) описывается эндотип БА, который характеризуется повышенным содержанием эозинофилов в биоптатах бронхов или мокроты, несмотря на систематическое применение адекватных доз иГКС [55]. Эозинофильный эндотип БА наиболее типичен для пациентов с поздним дебютом заболевания в сравнении с БА, начинающейся в детстве [56]. Средний возраст дебюта ЭБА составляет 25–35 лет [57–59], в то время как во взрослом возрасте БА чаще встречается у женщин [37]; ЭБА не ассоциирована с полом [57, 59].

Избыточное эозинофильное воспаление дыхательных путей является одной из ключевых причин неконтролируемого течения ТБА [60].

По данным Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (2015), > 25 % случаев ТБА относятся к поздней ЭБА. ЭБА характеризуется постоянным присутствием эозинофилов в бронхиальном биоптате и индуцированной мокроте, несмотря на высокие дозы иГКС, а уровни эозинофилов и цистеиновых лейкотриенов выше, чем при тяжелой аллергии [61]. По данным *S.Wenzel* (2005), примерно у 50 % пациентов с ТБА (как при раннем, так и при позднем дебюте) отмечается персистирующая эозинофилия [62]. Среди пациентов с неконтролируемой ТБА частота эозинофильного фенотипа воспаления достигает более высоких значений. Так, по данным Бельгийского регистра больных ТБА, в 55 % случаев выявляется эозинофильный тип воспаления дыхательных путей (уровень эозинофилов ⩾ 3 %) [51].

Пульмонология. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

В первом длительном 5-летнем исследовании [59] у 14 (32 %) из 44 пациентов с ТБА выявлена эозинофилия мокроты (ЭМ) (⩾ 2 %), которая сохранялась на протяжении всех 5 лет наблюдения у большинства участников. Экстраполируя эти цифры на всю популяцию больных БА, можно предположить, что около 5 % всех больных БА (с поздним дебютом) имеют ТБА с эозинофильным фенотипом [37, 55].

De Groot J. et al. (2016) охарактеризован клинический профиль взрослых пациентов с эозинофильным фенотипом (n = 130); при этом отмечено, что большинство из них – лица мужского пола, страдающие от более частых обострений заболевания, несмотря на использование больших доз иГКС по сравнению с неэозинофильным фенотипом БА (n = 361). Кроме того, отличительными признаками этого фенотипа является более высокий уровень общего IgE без дополнительной сенсибилизации к общим ингаляционным аллергенам, более серьезные нарушения функции легких, часто выявляются фиксированная бронхиальная обструкция, воздушные ловушки, назальный полипоз и аномалии синусов [63].

При эозинофильном фенотипе БА (как аллергической, так и неаллергической формы) наблюдается повышенное содержание эозинофилов в биоптатах дыхательных путей, мокроте или периферической крови. У больных БА, не получавших иГКС, признаком ЭБА считается количество эозинофилов, превышающее 3 % от общего количества лейкоцитов в индуцированной мокроте [63].

Идеальным диагностическим тестом для идентификации эозинофильного типа БА считается определение эозинофилов в мокроте [55]. Анализ мокроты характеризуется высокой чувствительностью (> 80 %) и специфичностью (95 %) в отношении эозинофильного воспаления в бронхолегочном сегменте больных БА. Однако получение индуцированной мокроты – технически трудоемкий процесс, недоступный в условиях рутинной клинической практики (требуются специально оснащенные лаборатории и обученный персонал) [64, 65]. Поэтому для выявления эозинофильного фенотипа БА часто ориентируются на общепринятый метод определения содержания эозинофилов в крови. При этом пороговым значением содержания эозинофилов считается персистирующая эозинофилия крови ⩾ 300 клеток / мкл, которая является прогностическим биомаркером фенотипа эозинофильной ТБА [56, 66].

Степень предикативности метода определения эозинофилов периферической крови (ЭПК) изучена в рамках метаанализа, с помощью которого была оценена возможность применения альтернативных неинвазивных диагностических критериев (в т. ч. ЭПК, выдыхаемая фракция оксида азота (FeNO) и сывороточного IgE) для диагностики ЭБА [67]. Показано, что оценка содержания ЭПК, FeNO и IgE характеризуется невысокой диагностической точностью, а использование в качестве отдельных суррогатных маркеров для прогнозирования эозинофилии дыхательных путей у пациентов с БА приводит к росту числа ложноположительных и отрицательных результатов [67].

В недавнем исследовании [68] показано, что у курящих и некурящих пациентов с БА зрелого возраста диагностическая точность ЭПК и FeNO выше, чем IgE, а их применение в качестве единого суррогатного маркера повышало общую диагностическую точность методов. Пороговое значение эозинофилов в крови < 0,09 × 10^9 /л было ассоциировано с отсутствием эозинофилии дыхательных путей у 92 % пациентов, в то время как значение ⩾ 0,41 × 10^9 / л связано с содержанием эозинофилов в мокроте ⩾ 3 % от общего количества лейкоцитов у 95 % пациентов [68]. Поэтому в обычной практике **эозинофилия крови** может рассматриваться как **суррогатный маркер** для выявления эозинофилии дыхательных путей у пациентов с БА взрослого возраста [55, 69, 70].

Количество эозинофилов может быть использовано в качестве маркера адекватности проводимой противовоспалительной терапии. Установлено, что в случае коррекции объема терапии противовоспалительными средствами на основании показателей содержания ЭМ значимо сократилось число тяжелых обострений БА и госпитализаций по этому поводу по сравнению со стандартной терапией (на основании рекомендаций Британского торакального общества). Следует отметить, что при этом дозы иГКС и оГКС в группах больных, получавших лечение, базирующееся на 2 разных подходах (с коррекцией на основании ЭМ и без таковой), статистически значимо не различались [71].

На важную роль эозинофилов в формировании клинических симптомов БА указывают результаты многочисленных исследований. Рост количества эозинофилов (в смывах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже, или в слизистой бронхов) связан с неадекватным контролем над симптомами БА [56] и у многих пациентов является патогномоничным признаком неконтролируемой ТБА. Увеличение числа эозинофилов в дыхательных путях и периферической крови ассоциируется с увеличением частоты обострений заболевания, тяжелым бременем симптомов и нарушением функции легких – выявлена обратная корреляция количества эозинофилов в мокроте с показателями $ОФВ_1$ и PC20 метахолина; ЭМ часто положительно коррелирует с уровнем FeNO [72]. Напротив, поддержание низкого числа эозинофилов сопровождается меньшим числом обострений и госпитализаций. Основным фактором пролиферации, созревания, активации и выживаемости эозинофилов служит IL-5.

Результаты исследований [60, 73] свидетельствуют о том, что одним из патогенетически оправданных направлений терапии у больных с эозинофильным фенотипом БА является подавление активности эозинофилов, провоспалительный потенциал которых реализуется через IL-5-зависимый путь.

При аллергической (атопической) БА одним из ключевых участников провоспалительного каскада

является IgE. Аллерген-специфические IgE фиксируются на высокоаффинных (FcεRI) рецепторах, экспрессированных на тучных клетках слизистой дыхательных путей, приводя к сенсибилизации, и обусловливая в конечном итоге весь спектр воспалительных изменений в нижних дыхательных путях, включая бронхиальную гиперреактивность и ремоделирование [22]. На аллергическую IgE-обусловленную БА приходится > 80 % всех случаев БА у детей и > 50 % – у взрослых, пациенты с фенотипом атопической ТБА составляют 40–50 % всех больных ТБА. Концентрация IgE в сыворотке крови у здоровых лиц колеблется в пределах 1–180 МЕ / мл (обычно – ⩽ 100 МЕ / мл) [43].

Среди больных ЭБА доля лиц с повышенным уровнем IgE (300–1 000 МЕ / мл) и количеством эозинофилов в крови ⩾ 300 клеток / мкл составляет, по расчетным данным, 24 %. По сравнению с другими фенотипами заболевания в случае позднего начала ЭБА обычно реже наблюдается аллергия [56, 74]. У лиц с ЭБА, как правило, отсутствует сенсибилизация к типичным аллергенам [57], у многих повышен уровень IgE, что может быть связано с действием скрытых аллергенов, таких как суперантиген *Staphylococcus aureus* [75, 76].

Для идентификации атопической и эозинофильной форм ТБА можно использовать алгоритм, предложенный *E.Zervas et al.* (2018) [77]. В табл. 3 приведены особенности клинического течения и биомаркеры эозинофильной и аллергической (атопической) ТБА. Преобладание признаков, перечисленных в соответствующих столбцах, свидетельствует об атопической (столбец А) или эозинофильной (столбец В) ТБА. При наличии облигатных признаков обоих эндотипов ТБА, вероятнее всего, следует думать о наличии синдрома перекрытия (*overlap-syndrome*) эозинофильной / атопической ТБА. По данным клинических исследований, доля таких пациентов может достигать 50 % [77].

По данным недавно опубликованного метаанализа установлено, что частота сенсибилизации к энтеротоксинам *Staphylococcus aureus* у больных БА значимо выше, чем в группе контроля, и она несколько увеличивается в соответствии с возрастом и тяжестью БА [78].

По данным международных исследований, у 50–90 % пациентов с ТБА наблюдается повышенная чувствительность к ингаляционным аллергенам (клещам домашней пыли, эпидермальным пыльцевым аллергенам, спорам плесневых грибов и др.), обусловленная IgE. Например, частота сенсибилизации к плесневым грибам (*Cladosporium* и / или *Alternaria*) достоверно возрастает с увеличением тяжести БА. Сенсибилизация к клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* также связана с тяжестью БА [79]. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что у больных ТБА аллергия играет существенную роль в развитии и прогрессировании заболевания [28].

Таким образом, можно заключить, что у значительной доли пациентов с ТБА наблюдается повышение уровня ЭПК, превышающее пороговые значения для идентификации эозинофильного (⩾ 300 кл / мкл) и атопического (IgE ⩾ 300 МЕ / мл) фенотипов БА. Учитывая, что IgE отводится центральная роль в формировании и персистенции атопической БА, аллергического ринита и атопического дерматита, одной из эффективных стратегий терапии БА является направленная модуляция IgE-ответа: элиминация аллергена; иммунотерапия аллергенами и анти-IgE-терапия с помощью моноклональных антител. Другим перспективным направлением лечения таких пациентов можно считать применение анти-IL-5 моноклональных антител.

В европейском многоцентровом исследовании GA2LEN (*The Global Allergy and Asthma Network of Excellence*) с участием пациентов (*n* > 52 000) 18–75 лет из 12 стран установлено, что у пожилых людей (65–74 лет) распространенность БА значительно меньше по сравнению с лицами молодого возраста (15–24 лет), причем независимо от возраста наблюдалась сильная ассоциация БА с хроническим риносинуситом, особенно у лиц, страдающих аллергическим ринитом [81].

Эозинофильный фенотип ТБА обычно возникает у пациентов старше 20 лет, при этом дебюту заболевания могут предшествовать симптомы хронического риносинусита и носовых полипов [81], на фоне которых, как правило, нарушается обоняние, поэтому данный симптом может быть полезен для выявления полипоза носа при ЭБА [82]. Полипозный риносинусит часто сочетается с инфекционным фактором, непереносимостью салицилатов, сенсибилизацией к антигенам стафилококка и повышенным синтезом лейкотриенов. В связи с этим при данном фенотипе БА наблюдается более тяжелое, неконтролируемое течение, торпидное к традиционной базисной терапии иГКС, которое иногда осложня-

Таблица 3
Клинические особенности и биомаркеры, которые могут быть использованы для определения аллергического и эозинофильного Т2-эндотипа тяжелой бронхиальной астмы [77]
Table 3
Clinical features and biomarkers that could be used for identification of allergic and eosinophil T2-endotype of severe asthma [77]

А (аллергическая ТБА)	В (эозинофильная ТБА)
Раннее начало	Позднее начало
SPT / RAST + клинически значимая аллергия*	Отрицательные SPT / RAST или без клинически значимой аллергии
IgE > 100 МЕ / мл	IgE <100 МЕ / мл
Аллергический ринит	Полипоз носа
Высокий уровень FeNO (30–50 ppb)	Очень высокий уровень FeNO (> 50 ppb)
Эозинофилы крови < 300 клеток / мкл	Эозинофилы крови > 300 клеток / мкл

Примечание: БА – бронхиальная астма; SPT – кожная инъекционная проба; RAST – радиоаллергосорбционный тест; FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; * – обязательные характеристики для аллергической и / или эозинофильной бронхиальной астмы.
Note. *, obligatory signs of allergic and/or eosinophilic bronchial asthma.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

ется развитием вторичного иммунодефицитного состояния [83–85].

Распространенность БА, хронического риносинусита и аллергического ринита в странах ЕС сильно различается как между странами, так и между регионами. Наибольшее число пациентов с полипозом носа, риносинуситом и аллергическим ринитом, по данным *D.Jarvis et al.* (2012), зарегистрировано в Македонии, Германии и Норвегии [81]. По некоторым данным, около 24 % пациентов с ТБА имеют риносинусит. Также доступна более детальная информация по полипозу носа для больных ТБА с эозинофильным и неэозинофльным типом – 33,8 и 14,5 % соответственно [63].

Подходы к терапии тяжелой бронхиальной астмы в настоящее время

Традиционная ступенчатая терапия бронхиальной астмы

Современными целями противоастматической терапии принято считать достижение и поддержание хорошего контроля над симптомами БА в течение длительного времени, а также минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии [1, 23].

По обобщенным *D.Dusser et al.* (2007) данным, около 70 % больных БА получают поддерживающую противоастматическую терапию [86]. При этом косвенные данные свидетельствуют о том, что двойную терапию (иГКС / ДДБА) используют около 65 %, пациентов с БА, а на долю тройной терапии иГКС / ДДБА + длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) приходится 12 %. Для лечения ТБА применяются средние или высокие дозы иГКС совместно с ДДБА или антилейкотриеновыми препаратами / теофиллином [43], а предпочтительным выбором у взрослых считается комбинация низких доз иГКС / формотерола (будесонид или беклометазон) в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов (в режиме единого ингалятора) или комбинация средних доз иГКС / ДДБА как поддерживающая терапия + короткодействующие β_2-агонисты (КДБА) по потребности [23]. Однако по данным когортного исследования с участием амбулаторных пациентов (n = 119), 74,7 % больных ТБА получают высокие дозы иГКС (суточная доза по беклометазона дипропионату составляет 1 218 ± 51 мкг), из них 55,5 % – в комбинации с ДДБА, при этом у 82 % из них наблюдалось неконтролируемое течение заболевания, у 76 % – не полностью обратимая обструкция бронхов, а маркеры эозинофильного воспаления дыхательных путей, несмотря на терапию, выявлялись у 63 % больных ТБА [40].

Традиционно фармакотерапия БА строится на подборе оптимальных доз противовоспалительных средств (чаще всего – иГКС или их комбинации с ДДБА) с повышением дозы для достижения желаемого эффекта и снижением дозы – при достижении и поддержании контроля в течение достаточно длительного (3–6 мес.) времени (т. н. ступенчатая терапия) [54]. Согласно Клиническим рекомендациям по БА (2016), режим ступенчатой терапии (ступени 1–5) предполагает использование в качестве средств предпочтительной терапии на ступени 1 при эпизодических симптомах БА КДБА по потребности (возможно в комбинации с ипратропия бромидом), или фиксированной комбинации быстродействующего β_2-агониста и иГКС на ступени 2 предпочтительны низкие дозы иГКС, на ступени 3 – применение низких доз иГКС в комбинации с ДДБА.

Лечение ТБА предполагает проведение терапии, соответствующей ступеням 4–5. На ступени 4 в качестве предпочтительной терапии показаны средние или высокие дозы иГКС в комбинации с ДДБА, в качестве дополнительных средств могут быть добавлены тиотропий и комбинации высоких доз иГКС с антилейкотриеновыми лекарственными препаратами или теофиллином замедленного высвобождения. Анти-IgE препараты (омализумаб), анти-IL-5 препараты, тиотропий и оГКС являются дополнительными средствами, рекомендуемыми на ступени 5 терапии БА дополнительно к иГКС / ДДБА в средних или высоких дозах [10]. Такой подход ориентирован на типичного больного БА и, как правило, успешен в случае четкого выполнения соответствующих ступеням терапии предписаний. Вместе с тем по данным реальной практики и многочисленных клинических исследований показано, что почти у 50 % страдающих БА, несмотря на проводимую ступенчатую терапию, достичь удовлетворительного контроля над заболеванием не удается [19, 87, 88].

Несмотря на значительные успехи в лечении БА, достигнутые благодаря использованию высоких доз иГКС и их комбинаций с ДДБА, контроль над БА не удается достичь у 38–74 % больных даже на фоне постоянной поддерживающей терапии*. При этом у 69 % больных ТБА с эозинофильным воспалением дыхательных путей установлено неконтролируемое течение заболевания [40, 89], а резистентность к терапии отмечается у 5–10 % больных, несмотря на применение сверхвысоких доз иГКС*.

Одной из причин плохого контроля над ТБА считается низкая комплаентность терапии. В зависимости от тяжести течения БА, от 40 до 50 % пациентов не привержены проводимой терапии, при этом доля некомплаентных больных среди получающих высокие дозы иГКС составляет 20–40 %* [40, 90]. Помимо недостаточной комплаентности пациентов и ошибок в использовании ингаляторов, весомой причиной неполного контроля над БА служит подход к лечению без учета механизмов воспаления, которые обусловливают особенности клинического течения БА. При этом недостаточно эффективный ответ на стандартную противовоспалительную противоастматическую терапию заставляет искать пути лечения с учетом фенотипа БА [40].

* Куличенко Т.В. Возрастная динамика и современные методы лечения у детей и подростков: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2013.

Фенотип-обусловленная терапия тяжелой бронхиальной астмы

При современном ведении ТБА требуется глубокий анализ факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и развитие обострений, а также разработка целевой терапии БА с учетом клинических и биологических фенотипов и эндотипов болезни [24].

За последние 20 лет в области биологической терапии ТБА произошел прорыв – разработаны и внедрены препараты моноклональных анти-IgE-антител, например омализумаб, одобренный для применения в рутинной клинической практике в ряде стран; омализумаб успешно применяется в России [43]. Несколько позднее появились препараты моноклональных анти-IL-5 антител (реслизумаб, меполизумаб); моноклональных антител, блокирующих интерлейкиновые рецепторы, – анти-IL-5Rα (бенрализумаб), анти-IL-4Rα (дупилумаб); все они позволят проводить лечение терапевтически резистентной ТБА более целенаправленно и эффективно [22].

Успешное применение таргетных препаратов моноклональных антител возможно только при идентификации фенотипа ТБА, которая включает определение уровня ЭПК до их назначения (при возможности – ЭМ), а также оценку общего IgE (при возможности – FeNO). В долгосрочной перспективе потенциально полезной может быть оценка активности периостина и дипептидилпептидазы 4-го типа [11].

Фенотип-обусловленная терапия ТБА предполагает использование анти-IgE-терапии – при атопической ТБА (с подтвержденной связью между экспозицией круглогодичных аллергенов и развитием симптомов БА), иГКС – при эозинофильной БА, комбинации иГКС с ДДБА – при неэозинофильной БА [24]; анти-IL-5 терапии – при ТБА с эозинофильным фенотипом без клинически значимой аллергии, ассоциированной с развитием симптомов / обострений БА без выраженного повышения IgE (< 400–500 МЕ / мл) [11].

В настоящее время в России зарегистрированы 3 иммунобиологических препарата, относящихся к группе фенотип-обусловленных методов терапии ТБА, – омализумаб, реслизумаб и меполизумаб.

Клиническая эффективность таргетных препаратов

Омализумаб (Ксолар®) представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против IgE. Связываясь со свободным IgE, уменьшая экспрессию высокоаффинных рецепторов на воспалительных клетках и снижая число эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей, омализумаб оказывает выраженный противовоспалительный эффект. Доказательства эффективности омализумаба в лечении пациентов с аллергической БА приведены в клинических исследованиях и систематических обзорах [91, 92], по результатам которых продемонстрировано, что включение в схему терапии пациентов с умеренной и ТБА омализумаба сопровождается значимым снижением обострений БА, увеличением числа больных, у которых можно снизить дозу или отменить ГКС, редуцировать потребность в КДБА и улучшить контроль над БА. При терапии омализумабом значимо повышается качество жизни пациентов, снижается частота обращений за медицинской помощью [93]. Продемонстрирована эффективность добавления омализумаба к терапии высокими дозами иГКС в комбинации с ДДБА у лиц с аллергической ТБА [94], показан спарринговый эффект препарата с оГКС [95]. В России омализумаб разрешен к применению у детей с 6 лет; у подростков и взрослых омализумаб используется для лечения персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением иГКС.

Реслизумаб (Синкейро®) – гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k) высокоафинное к IL-5, разработанное для лечения пациентов с ТБА эозинофильного фенотипа, не контролируемой высокими дозами иГКС / ДДБА. В данный момент реслизумаб разрешен к применению в США и ряде стран ЕС. В России реслизумаб зарегистрирован в 2017 г., основой для его одобрения явились результаты клинических исследований, согласно которым у пациентов с эозинофильной ТБА, принимавших реслизумаб, отмечено снижение частоты клинических обострений до 59 %, а тяжелых обострений, при которых требуется применение оГКС, – на 57 % [60].

Таким образом, назначение таргетной биологической терапии является крайне важным моментом для больных ТБА, симптомы которой не контролируются адекватно на фоне терапии средними / высокими дозами иГКС в комбинации с ДДБА или высокими дозами иГКС в комбинации с АЛР / пролонгированным теофиллином ± тиотропия бромид на регулярной основе ± оГКС > 50 % времени предыдущего года. Это позволяет значимо повысить эффективность лечения и достичь контроля над заболеванием. В то же время в связи с появлением большого количества таргетных препаратов, а также выходом новой редакции согласительного документа GINA (2018), необходима разработка новых рекомендаций по ТБА и / или пересмотр действующей редакции по лечению БА с целью введения информации об алгоритмах диагностики ТБА и выбора таргетной терапии.

Согласно GINA (2018) [1], как и в предыдущих редакциях, лечение ТБА предполагает проведение терапии, соответствующей ступеням 4–5 (табл. 4).

На ступени 4 терапии необходимо применение ⩾ 2 препаратов для поддерживающей терапии + препараты для купирования симптомов ТБА по необходимости. Предпочтительной терапией на ступени 4 (взрослые / подростки) является комбинация низких доз иГКС / формотерол в качестве поддерживающих средств и для купирования симптомов или комбинация средних / высоких доз иГКС / ДДБА + КДБА при необходимости.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

У взрослых и подростков с БА с более чем одним обострением обострением за предшествующий год комбинация низких доз иГКС / формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов (в режиме единого ингалятора) является более эффективной для уменьшения обострений, чем поддерживающая терапия иГКС / ДДБА в тех же дозах или лечение иГКС в более высоких дозах (уровень доказательности А).

К другим вариантам терапии ступени 4 отнесены тиотропий (ДДАХП) в виде аэрозольного ингалятора и комбинация высоких доз иГКС / ДДБА, которые могут быть использованы у взрослых и подростков. Увеличение дозы иГКС в комбинации иГКС / ДДБА обычно обеспечивает лишь небольшую дополнительную пользу (уровень доказательности А), кроме того, существует повышенный риск развития побочных эффектов, включая угнетение функции надпочечников. Другие варианты терапии, которые могут быть добавлены к терапии иГКС в средних или высоких дозах, менее эффективны, чем добавление ДДБА, и включают АЛР (уровень доказательности А) или низкие дозы теофиллина с замедленным высвобождением (уровень доказательности В).

На ступени 5 рекомендуется проведение высокоуровневой и / или дополнительной терапии. Предпочтительным считается направление пациентов с персистирующими симптомами или обострениями БА (несмотря на правильную технику применения ингалятора и хорошую приверженность лечению на ступени 4) к специалисту с опытом лечения ТБА (уровень доказательности D). На ступени 5 рассматриваются несколько вариантов лечения:

- добавление тиотропия (ДДАХП, 5 мкг 1 раз в день, жидкостный ингалятор Респимат®) у пациентов в возрасте не моложе 12 лет (тиотропий для терапии БА в РФ одобрен к применению у больных в возрасте не моложе 6 лет) с неконтролируемой ТБА на фоне применения иГКС / ДДБА (уровень доказательности А);
- дополнительная анти-IgE-терапия (омализумаб) – для пациентов в возрасте не моложе 6 лет с умеренной или аллергической ТБА, которая не контролируется при лечении на ступени 4 (уровень доказательности А);
- добавление анти-IL-5 препаратов (подкожно меполизумаб – для пациентов в возрасте не моложе 12 лет; внутривенно реслизумаб – для

Таблица 4
Ступенчатая терапия по GINA (2018) [1]
Table 4
Stepwise therapy of asthma according to GINA, 2018 [1]

<table>
<tr><th>Ступень 1</th><th>Ступень 2</th><th>Ступень 3</th><th>Ступень 4</th><th>Ступень 5</th></tr>
<tr><td colspan="5">Предпочтительная терапия</td></tr>
<tr><td></td><td>Низкие дозы иГКС</td><td>Низкие дозы иГКС / ДДБА**</td><td>Средние / высокие дозы иГКС / ДДБА</td><td>Рассмотреть дополнительную терапию:
• тиотропий*#
• анти-IgE-антитела
• анти-IL-5 антитела*</td></tr>
<tr><td colspan="5">Другие варианты</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Низкие дозы иГКС</td><td>Низкие дозы АЛР</td><td>Средние / высокие дозы иГКС</td><td rowspan="2">Тиотропий*# + средние / высокие дозы иГКС + АЛР (или + теофиллин*)</td><td rowspan="2">Добавить низкие дозы оГКС</td></tr>
<tr><td>Низкие дозы теофиллина*</td><td>Низкие дозы иГКС + АЛР (или + теофиллин*)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Купирование приступов</td></tr>
<tr><td>КДБА по потребности</td><td colspan="4">КДБА по потребности или низкие дозы иГКС / формотерол***</td></tr>
<tr><td colspan="5">Необходимо помнить:</td></tr>
<tr><td colspan="5">• Предоставить возможность контролируемого обучения самопомощи (самоконтроль + письменный план действий + регулярный обзор)</td></tr>
<tr><td colspan="5">• Лечить модифицируемые факторы риска и сопутствующие заболевания, такие как курение, ожирение, тревожность</td></tr>
<tr><td colspan="5">• Предложить стратегии и методы нелекарственной терапии БА, например, физическая активность, снижение массы тела, избегание контакта с аллергенами (если возможно)</td></tr>
<tr><td colspan="5">• Рассмотреть возможность перехода на более высокую ступень терапии, если наблюдаются неконтролируемые симптомы, обострения или риски, однако сначала следует убедиться в правильности диагностики, техники применения ингалятора и приверженности терапии</td></tr>
<tr><td colspan="5">• Подумать о добавлении иммунотерапии (подъязычно) взрослым КДП-чувствительным пациентам с аллергическим ринитом, у которых развиваются обострения, несмотря на применение иГКС, при условии, что ожидаемый $ОФВ_1$ составит > 70 %</td></tr>
<tr><td colspan="5">• Подумать о снижении ступени терапии, если симптомы контролируются в течение 3 мес. + низкий риск обострений. Прекращение применения иГКС не рекомендуется</td></tr>
</table>

Примечание: GINA (*Global Initiative for Asthma*) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме; КДП – клещи домашней пыли; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, оГКС – оральные глюкокортикостероиды; АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ДДБА – длительно действующие β_2-агонисты; КДБА – короткодействующие β_2-агонисты; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; * – не использовать у детей моложе 12 лет; ** – для детей 6–11 лет предпочтительна ступень 3 терапии средними дозами иГКС; *** – использовать низкие дозы комбинации иГКС / формотерол для купирования симптомов у пациентов, которым в качестве поддерживающей терапии и средств для купирования симптомов назначались комбинации будесонид / формотерол или беклометазон / формотерол в низких дозах; # – тиотропий (аэрозольный ингалятор) – средство дополнительной терапии для пациентов с историей обострений (не показан детям моложе 12 лет).
Notes. *, not applicable for children < 12 years of age; **, therapy with medium doses of inhaled steroids according to Step 3 is preferable for children of 6 to 11 years old; ***, low-dose inhaled steroid/formoterol fixed combinations are recommended as the reliever therapy in patients for whom low-dose budesonide/formoterol or beclomethasone/formoterol combination was administered as maintenance and reliever therapy; #, tiotropium (aerosol inhaler) is recommended as additional therapy for patients with a history of exacerbations (is not applicable in children < 12 years of age).

лиц не моложе 18 лет) или лечение антагонистами рецепторов к IL-5; подкожно бенрализумаб – для больных в возрасте не моложе 12 лет) с тяжелой ЭБА, не контролируемой на ступени 4 терапии (уровень доказательности А);

- лечение, ориентированное на ЭМ: для пациентов с персистирующими симптомами и / или обострениями, несмотря на высокие дозы иГКС или иГКС / ДДБА, лечение может быть скорректировано на основе показателя ЭМ > 3 % в индуцированной мокроте. При ТБА эта стратегия приводит к уменьшению обострений и / или снижению доз иГКС (уровень доказательности А);
- дополнительное лечение – бронхиальная термопластика (немедикаментозный метод) может быть рассмотрено для некоторых взрослых пациентов с ТБА (уровень доказательности В). Доказательства метода ограничены, долгосрочные последствия по сравнению с контрольными пациентами неизвестны;
- добавление низких доз оГКС (эквивалентных ⩽ 7,5 мг в сутки преднизолона) может быть эффективно у некоторых взрослых с ТБА (уровень доказательности D), но часто связано со значительными побочными эффектами (уровень доказательности В). Низкие дозы оГКС должны рассматриваться только для применения у взрослых с плохо контролируемыми симптомами и / или частыми обострениями ТБА, несмотря на правильную технику ингаляции и приверженность лечению на ступени 4 и после исключения других способствующих развитию факторов).

Заключение

Таким образом, БА – это гетерогенное заболевание, имеющее высокую распространенность среди всех возрастных групп пациентов. БА проявляется различными фенотипами, при этом требуются разные подходы к терапии.

Несмотря на весь арсенал терапии ТБА, включая применение высоких доз иГКС / ДДБА ± ДДАХП ± оГКС, течение ТБА остается неконтролируемым у > 50 % больных и сопряжено с развитием серьезных побочных эффектов, ассоциированных с применением оГКС и высоких доз иГКС / ДДБА.

Почти в 50 % всех случаев ТБА имеет место атопический (IgE-обусловленный) или эозинофильный фенотип, терапия которых на ступени 5 может проводиться высокими дозами иГКС / ДДБА и иГКС / ДДБА + ДДАХП, омализумабом, анти-IL-5-антителами, при этом оГКС относятся к альтернативным методам терапии.

В России в условиях реальной клинической практики проводится в основном эмпирическое лечение ТБА, что требует выхода на таргетную терапию, предполагающую применение анти-IgE и анти-IL-5-биологических препаратов.

В связи с появлением на российском фармацевтическом рынке большого количества таргетных препаратов необходима разработка новых рекомендаций по ТБА и / или пересмотр действующей редакции рекомендаций по лечению БА с целью введения информации об алгоритмах диагностики ТБА и выбора таргетной терапии.

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Авторы выражают искреннюю благодарность компании ООО «Сайнсфайлз» (Екатеринбург, Россия; *https://sciencefiles.ru*) за помощь в подготовке статьи к публикации. Компания «Сайнсфайлз» не несет ответственности за содержание представленной статьи.

Acknowledgements

This publication is supported by “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC. The author's opinion could differ from the official position of the company. The “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC is not responsible for any possible pyracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

The authors express the sincere thanks to the Sciencefiles Company (Ekaterinburg, Russia; *https://sciencefiles.ru)* for the assistance in preparing this publication. The Sciencefiles Company is not responsible to the content of this article.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: *http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/* [Accessed June 26, 2018].
2. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
3. Coté J., Cartier A., Robichaud P. et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (5): 1509–1514. DOI: 10.1164/ajrccm.155.5.9154850.
4. Accordini S., Corsico A.G., Braggion M. et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 160 (1): 93–101. DOI: 10.1159/000338998.
5. Puig-Junoy J., Pascual-Argenté N. Socioeconomic costs of asthma in the European Union, United States and Canada: A systematic review. *Rev. Esp. Salud. Publica.* 2017; 91: pii: e201703025.
6. Winer R.A., Qin X., Harrington T. et al. Asthma incidence among children and adults: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance system asthma call-back survey – United States, 2006 – 2008. *J. Asthma.* 2012; 49 (1): 16–22. DOI: 10.3109/02770903.2011.637594.
7. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
8. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.

9. Авксентьева М.В., Ильина Н.И., Лазарева Н.Б., Омельяновский В.В. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Отчет по исследованию за 2008–2009 годы. М.: Региональный благотворительный общественный фонд содействия деятельности в сфере пропаганды здорового образа жизни «Качество жизни»; 2010.
10. Чучалин А.Г., Архипов В.В., Астафьева Н.Г. и др. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Москва: ОАО «Первая Образцовая типография»; 2012.
11. Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н. и др. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 14 (3): 5–18.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистическая информация Минздрава РФ. 2015. Доступно на: *https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014* [Дата обращения 26.06.18].
13. GBD 2015. Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990 – 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
14. Global Initiative for Asthma. GINA Report 2011, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: *http://ginasthma.org/* [Accessed June 26, 2018].
15. Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Коровина О.В., Собченко С.А. Современная терапия бронхиальной астмы. *Российский семейный врач*. 2012; 16 (2): 9–15.
16. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. *Бронхиальная астма*. СПб: Нордмедиздат; 2006.
17. Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. Эффективность Симбикорта в реальной клинической практике: результаты Российского национального исследования. *Пульмонология*. 2006; (2): 60–66.
18. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
19. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807. DOI: 10.1183/09031936.00.16580200.
20. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S-E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
21. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 320–325. DOI: 10.1183/09031936.00039707.
22. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38.
23. Рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество; 2016. Доступно на: *http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/* [Дата обращения 26.06.18].
24. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014; (2): 2–11.
25. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
26. Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 965–976. DOI: 10.1056/NEJMra1608969.
27. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2009; (4): 64–68.
28. Емельянов А.В. Тяжелая бронхиальная астма. *Астма и аллергия*. 2013; (3): 16–18.
29. GfK. Изучение поведения врачей при лечении пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). 2018. Доступно на: *https://www.gfk.com/fileadmin/user_upload/dyna_content/RU/Documents/News/2015/Out-patient-treatment-of-bronchial-asthma-current-clinical-practice-review.doc* [Дата обращения 26.06.18].
30. Харитонс М.А., Рамазанова К.А. Современные представления о лечении бронхиальной астмы. *Терра Медика Нова*. 2001; (1). Доступно на: *https://medi.ru/info/6513/* [Дата обращения 26.06.18].
31. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. *Лечащий врач*. 2015; (4): 20.
32. Куличенко Т.В. Омализумаб у детей с бронхиальной астмой: показания к применению. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (6): 51–55.
33. Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A. The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (5): 529–533. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3276
34. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 66–74. DOI: 10.1183/09059180.00008111.
35. Reddel H.K., Sawyer S.M., Everett P.W. et al. Asthma control in Australia: a cross-sectional web-based survey in a nationally representative population. *Med. J. Aust.* 2015; 202 (9): 492–497. DOI: 10.5694/mja14.01564.
36. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B. et. al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13: 50. DOI: 10.1186/1465-9921-13-50.
37. Hekking P.-P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
38. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ. *Пульмонология*. 2004; (6): 68–77.
39. Ильина Н.И. Бронхиальная астма: современные возможности контроля. Эффективная фармакотерапия. 2014; 33: 28–29. Доступно на: *http://umedp.ru/upload/iblock/7e2/7e23b1427f097b02e9fe530d442ce94a.pdf* [Дата обращения 26.06.18].
40. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31.

41. Novelli F., Latorre M., Vergura L. et. al. Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 31: 123–129. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.09.007.
42. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (3): 600–608. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
43. Ненашева Н.М. Омализумаб в терапии тяжелой бронхиальной астмы. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; (29): 24–35.
44. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
45. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18.
46. Boudier A., Curjuric I., Basagaña X. et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (5): 550–560. DOI: 10.1164/rccm.201301-0156OC.
47. Hancox R.J., Cowan D.C., Aldridge R.E. et al. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum. *Respirology*. 2012; 17 (3): 461–466. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02113.x.
48. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008; 372 (9643): 1107–1019. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
49. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J. Intern. Med.* 2016; 279 (2): 192–204. DOI: 10.1111/joim.12382.
50. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.
51. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et. al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
52. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11 (1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.
53. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Российский аллергологический журнал*. 2013; (1): 15–24.
54. Фассахов Р.С. Современная фармакотерапия бронхиальной астмы: приоритеты в достижении контроля вне зависимости от степени тяжести. *Русский медицинский журнал*. 2017; 25 (3): 221–226.
55. de Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H.D. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *Eur. Res. J. Open Res.* 2015; 1 (1): pii: 00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015.
56. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
57. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
58. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
59. van Veen I.H., Ten Brinke A., Gauw S.A. et. al. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (3): 615–617. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.029.
60. Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В. и др. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотип. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 515–528. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528.
61. Cisneros Serrano C., Melero Moreno C., Almonacid Sánchez C. et al. Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma. *Arch. Bronconeumol.* (Engl. Ed.) 2015; 51 (5): 235–246. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.12.007.
62. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (2): 149–160. DOI: 10.1164/rccm.200409-1181PP.
63. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *Eur. Res. J. Open Res.* 2016; 2 (2): 00100-2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
64. ten Brinke A., de Lange C., Zwinderman A.H. et al. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol: predictors of excessive bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (5): 749–753. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2009035.
65. Pin I., Gibson P.G., Kolendowicz R. et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*. 1992; 47 (1): 25–29. DOI: 10.1136/thx.47.1.25.
66. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
67. Korevaar D.A., Westerhof G.A., Wang J. et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (4): 290–300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
68. Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M. et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 688–696. DOI: 10.1183/09031936.00012415.
69. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F. et.al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (4): 531–536. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201310-354OC.
70. Zhang X.Y., Simpson J.L., Powell H. et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44 (9): 1137–1145. DOI: 10.1111/cea.12345.
71. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9347): 1715–1721. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
72. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00118014.
73. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
74. de Carvalho-Pinto R.M., Cukier A., Angelini L. et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult

severe asthma population. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.013.
75. Barnes P.J. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39 (8): 1145–1151. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03298.x.
76. Yoo H.S., Shin Y.S., Liu J.N. et al. Clinical significance of immunoglobulin E responses to staphylococcal superantigens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 162 (4): 340–345. DOI: 10.1159/000353976.
77. Zervas E., Samitas K., Papaioannou A.I. et al. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Eur. Res. J. Open Res.* 2018; 4 (1): pii: 00125-2017. DOI: 10.1183/23120541.00125-2017.
78. Song W.J., Jo E.J., Lee J.W. et al. Staphylococcal enterotoxin specific IgE and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. Allergy.* 2013; 3 (2): 120–126. DOI: 10.5415/apallergy.2013.3.2.120.
79. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *Br. Med. J.* 2002; 325 (7361): 411–414.
80. Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (5): 504–511. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.030.
81. Jarvis D., Newson R., Lotvall J. et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012; 67 (1): 91–98. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x.
82. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol. Suppl.* 2012; 23: 1–298.
83. Костина Е.М., Молотилов Б.А. Комбинированный метод терапии бронхиальной астмы в сочетании с полипозом носа. *Практическая медицина.* 2016; 3 (95): 39–44.
84. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67 (7): 835–846. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
85. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (5): 913–921. DOI: 10.1067/mai.2003.1487.
86. Dusser D., Montani D., Chanez P. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007; 62 (6): 591–604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
87. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
88. Bobolea I.D., Melero C., Jurado-Palomo J. Current and future asthma treatments: phenotypical approach on the path to personalized medicine in asthma. In: Pereira C., ed. Asthma. From CHILDHOOD ASTHMA to ACOS Phenotypes. London: Intech Open; 2016: 115–135. DOI: 10.5772/62411.
89. Колбин А.С., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л. Фармакоэкономический анализ лечения больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России. *Практическая пульмонология*. 2015; (4): 10–17.
90. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты поддерживающей терапии бронхиальной астмы ингаляционными кортикостероидами. *Качественная клиническая практика*. 2013; (1): 47–49.
91. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
92. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011; 139 (1): 28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194.
93. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir. Med.* 2007; 101 (7): 1483–1492. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011.
94. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
95. Braunstahl G.J., Chlumský J., Peachey G., Chen C.W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9 (1): 47. DOI: 10.1186/1710-1492-9-47.

Поступила 26.06.18

References

1. Global Initiative for Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: *http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/* [Accessed June 26, 2018].
2. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/ S2213-2600(17)30293-X.
3. Coté J., Cartier A., Robichaud P. et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (5): 1509–1514. DOI: 10.1164/ajrccm.155.5.9154850.
4. Accordini S., Corsico A.G., Braggion M. et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 160 (1): 93–101. DOI: 10.1159/000338998.
5. Puig-Junoy J., Pascual-Argenté N. Socioeconomic costs of asthma in the European Union, United States and Canada: A systematic review. *Rev. Esp. Salud. Publica*. 2017; 91: pii: e201703025.
6. Winer R.A., Qin X., Harrington T. et al. Asthma incidence among children and adults: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance system asthma call-back survey – United States, 2006 – 2008. *J. Asthma*. 2012; 49 (1): 16–22. DOI: 10.3109/02770903.2011.637594.
7. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
8. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
9. Avksent'yeva M.V., Il'ina N.I., Lazareva N.B., Omel'yanovskiy V.V. Social and economic burden of bronchial asth-

ma and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation. A Report 2008 – 2009. Moscow: The Regional Charity Foundation of Assistance in Healthy Lifestyle Promotion «Kachestvo zhizni»; 2010 (in Russian).
10. Chuchalin A.G., Arkhipov V.V., Astaf'yeva N.G. et al. Bronchial Asthma in Children. A Strategy for Treatment and Prevention. The National Program. Moscow: OAO «Pervaya Obraztsovaya tipografiya»; 2012 (in Russian).
11. Il'ina N.I., Nenasheva N.M., Avdeev S.N. et al. An algoriths of phenotyping and a choice of target therapy for severe uncontrolled bronchial asthma with eosinophilic airway inflammation. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2017; 14 (3): 5–18 (in Russian).
12. Healthcare Ministry of Russian Federation. Statistical information. 2015. Available at: *https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014* [Accessed June 26, 2018] (in Russian).
13. GBD 2015. Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990 – 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
14. Global Initiative for Asthma. GINA Report 2011, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: *http://ginasthma.org/* [Accessed June 26, 2018].
15. Emel'yanov A.V., Sergeyeva G.R., Korovina O.V., Sobchenko SA. Current therapy of bronchial asthma. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2012; 16 (2): 9–15 (in Russian).
16. Fedoseyev G.B., Trofimov V.I. *Bronchial asthma*. Saint-Petersburg: Nordmedizdat; 2006 (in Russian).
17. Tsoy A.N., Arkhipov V.V., Gavrishina E.V. Efficacy of Symbicort in the real clinical practice: results of a Russian national study. *Pul'monologiya*. 2006; (2): 60–66 (in Russian).
18. Arkhipov V.V., Grigor'yeva E.V., Gavrishina E.V. The control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multicenter observational study. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
19. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807. DOI: 10.1183/09031936.00.1658 0200.
20. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S-E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
21. Chapman K.R., Boulet L.P., Rea R.M., Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 320–325. DOI: 10.1183/09031936.00039707.
22. Nenasheva N.M. Biological therapy of bronchial asthma: the present and the future. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38 (in Russian).
23. Russian Respiratory Society. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma. Moscow: *Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo*; 2016. Available at: *http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/* [Accessed June 26, 2018] (in Russian).
24. Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and the choice of treatment. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (2): 2–11 (in Russian).
25. Chung K.F, Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
26. Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 965–976. DOI: 10.1056/NEJMra1608969.
27. Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I. et al. Morphological markers of bronchial mucosa remodeling in severe bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2009; (4): 64–68 (in Russian).
28. Emel'yanov A.V. Severe bronchial asthma. *Astma i allergiya*. 2013; (3): 16–18 (in Russian).
29. GfK. Studying the physician's behavior while treating patients with bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2018. Available at: *https://www.gfk.com/fileadmin/user_upload/dyna_content/RU/Documents/News/2015/Out-patient-treatment-of-bronchial-asthma-current-clinical-practice-review.doc* [Accessed June 26, 2018] (in Russian).
30. Kharitons M.A., Ramazanova K.A. Current approaches to treatment of bronchial asthma. *Terra Medika Nova*. 2001; (1). Available at: *https://medi.ru/info/6513/* [Accessed June 26, 2018] (in Russian).
31. Astaf'yeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. et al. Clinical phenotypes of bronchial asthma in adolescents: difficulties of diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach*. 2015; (4): 20 (in Russian).
32. Kulichenko T.V. Omalizumab: indications for administration in children with bronchial asthma. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2007; 4 (6): 51–55 (in Russian).
33. Fuhlbrigge A., Reed M.L., Stempel D.A. The status of asthma control in the U.S. adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (5): 529–533. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3276
34. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 66–74. DOI: 10.1183/09059180.00008111.
35. Reddel H.K., Sawyer S.M., Everett P.W. et al. Asthma control in Australia: a cross-sectional web-based survey in a nationally representative population. *Med. J. Aust.* 2015; 202 (9): 492–497. DOI: 10.5694/mja14.01564.
36. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B. et. al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13: 50. DOI: 10.1186/1465-9921-13-50.
37. Hekking P.-P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
38. Chuchalin A.G., Ogorodova L.M., Petrovskiy F.I. et al. The basic therapy of bronchial asthma in adults. Findings of NABAT national study. *Pul'monologiya*. 2004; (6): 68–77 (in Russian).
39. Il'ina N.I. Bronchial asthma: modern abilities to achieve the control. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; 33: 28–29. Available at: *http://umedp.ru/upload/iblock/7e2/7e23b1427f097b02e9fe530d442ce94a.pdf* [Accessed June 26, 2018] (in Russian).
40. Sergeyeva G.R., Emel'yanov A.V., Korovina O.V. et al. Severe bronchial asthma: patients' characteristics in the real clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 87 (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31 (in Russian).
41. Novelli F., Latorre M., Vergura L. et. al. Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 31: 123–129. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.09.007.
42. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (3): 600–608. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.

43. Nenasheva N.M. Omalizumab in the therapy of severe bronchial asthma. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; (29): 24–35 (in Russian).
44. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
45. Fedoseyev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L. et al. Seeking the truth: what is bronchial asthma? *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18 (in Russian).
46. Boudier A., Curjuric I., Basagaña X. et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188 (5): 550–560. DOI: 10.1164/rccm.201301-0156OC.
47. Hancox R.J., Cowan D.C., Aldridge R.E. et al. Asthma phenotypes: consistency of classification using induced sputum. *Respirology*. 2012; 17 (3): 461–466. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02113.x.
48. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008; 372 (9643): 1107–1019. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
49. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J. Intern. Med*. 2016; 279 (2): 192–204. DOI: 10.1111/joim.12382.
50. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol*. 2015; 15 (1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.
51. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et. al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med*. 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
52. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11 (1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.
53. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical signs to a choice of treatment. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2013; (1): 15–24 (in Russian).
54. Fassahov R.S. Current pharmacotherapy of bronchial asthma: priorities for achieving control independently of asthma severity. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 25 (3): 221–226 (in Russian).
55. de Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H.D. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *Eur. Res. J. Open Res*. 2015; 1 (1): pii: 00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015.
56. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
57. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
58. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
59. van Veen I.H., Ten Brinke A., Gauw S.A. et. al. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009; 124 (3): 615–617. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.029.
60. Nenasheva N.M., Avdeev S.N., Emel'yanov A.V. et al. Reslizumab in the therapy of severe eosinophilic bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (4): 515–528. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528 (in Russian).
61. Cisneros Serrano C., Melero Moreno C., Almonacid Sánchez C. et al. Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma. *Arch. Bronconeumol*. (Engl. Ed.) 2015; 51 (5): 235–246. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.12.007.
62. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172 (2): 149–160. DOI: 10.1164/rccm.200409-1181PP.
63. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *Eur. Res. J. Open Res*. 2016; 2 (2): 00100-2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
64. ten Brinke A., de Lange C., Zwinderman A.H. et al. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol: predictors of excessive bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164 (5): 749–753. DOI: 10.1164/ajrccm.164.5.2009035.
65. Pin I., Gibson P.G., Kolendowicz R. et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*. 1992; 47 (1): 25–29. DOI: 10.1136/thx.47.1.25.
66. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J*. 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
67. Korevaar D.A., Westerhof G.A., Wang J. et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med*. 2015; 3 (4): 290–300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
68. Westerhof G.A., Korevaar D.A., Amelink M. et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur. Respir. J*. 2015; 46 (3): 688–696. DOI: 10.1183/09031936.00012415.
69. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F. et.al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2014; 11 (4): 531–536. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201310-354OC.
70. Zhang X.Y., Simpson J.L., Powell H. et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2014; 44 (9): 1137–1145. DOI: 10.1111/cea.12345.
71. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9347): 1715–1721. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.
72. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00118014.
73. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
74. de Carvalho-Pinto R.M., Cukier A., Angelini L. et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir. Med*. 2012; 106 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.013.
75. Barnes P.J. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39 (8): 1145–1151. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03298.x.
76. Yoo H.S., Shin Y.S., Liu J.N. et al. Clinical significance of immunoglobulin E responses to staphylococcal superantigens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2013; 162 (4): 340–345. DOI: 10.1159/000353976.
77. Zervas E., Samitas K., Papaioannou A.I. et al. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asth-

ma. *Eur. Res. J. Open Res.* 2018; 4 (1): pii: 00125-2017. DOI: 10.1183/23120541.00125-2017.
78. Song W.J., Jo E.J., Lee J.W. et al. Staphylococcal enterotoxin specific IgE and asthma: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. Allergy.* 2013; 3 (2): 120–126. DOI: 10.5415/apallergy.2013.3.2.120.
79. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *Br. Med. J.* 2002; 325 (7361): 411–414.
80. Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (5): 504–511. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.030.
81. Jarvis D., Newson R., Lotvall J. et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012; 67 (1): 91–98. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x.
82. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol. Suppl.* 2012; 23: 1–298.
83. Kostina E.M., Molotilov B.A. Combined therapy in patients with bronchial asthma and nasal polyps. *Prakticheskaya meditsina*. 2016; 3 (95): 39–44 (in Russian).
84. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67 (7): 835–846. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
85. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (5): 913–921. DOI: 10.1067/mai.2003.1487.
86. Dusser D., Montani D., Chanez P. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007; 62 (6): 591–604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
87. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
88. Bobolea I.D., Melero C., Jurado-Palomo J. Current and future asthma treatments: phenotypical approach on the path to personalized medicine in asthma. In: Pereira C., ed. Asthma. From CHILDHOOD ASTHMA to ACOS Phenotypes. London: Intech Open; 2016: 115–135. DOI: 10.5772/62411.
89. Kolbin A.S., Frolov M.Yu., Galankin T.L. A pharmacoeconomic analysis of therapy of severe uncontrolled asthma in Russia. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; (4): 10–17 (in Russian).
90. Rudakova A.V. Pharmacoeconomic aspects of maintenance therapy with inhaled steroids in bronchial asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2013; (1): 47–49 (in Russian).
91. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
92. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest.* 2011; 139 (1): 28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194.
93. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir. Med.* 2007; 101 (7): 1483–1492. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011.
94. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
95. Braunstahl G.J., Chlumský J., Peachey G., Chen C.W. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9 (1): 47. DOI: 10.1186/ 1710-1492-9-47.

Received June 26, 2018

УДК 616.24-036.12-07:616-008.93-074

Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина

А.В.Будневский, Е.С.Овсянников, Я.С.Шкатова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4732) 63-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Овсянников Евгений Сергеевич – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 340-52-81; e-mail: ovses@yandex.ru

Шкатова Янина Сергеевна – ординатор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 249-87-31; e-mail: yankashkat@gmail.com

Резюме

Представлен обзор литературы, в котором приводятся результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению влияния ожирения на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), патофизиологические механизмы этого влияния, а также взаимосвязи уровня мелатонина в крови и течения ХОБЛ. Рассматриваются данные исследований, в которых оцениваются наличие связи между степенью тяжести ХОБЛ, частотой обострений и уровнями в крови важнейших адипокинов – лептина и адипонектина, а также взаимное влияние уровней мелатонина и данных адипокинов. При изучении влияния ожирения на клиническое течение ХОБЛ получены противоречивые результаты: в ряде исследований выявлен т. н. парадокс ожирения, т. к. при наличии ожирения в ряде случаев снижается смертность у пациентов с ХОБЛ. В некоторых исследованиях также отмечалась менее сильная обструкция воздушного потока при наличии ожирения. Несмотря на наличие противоречивых результатов, при ожирении, вероятно, улучшается прогноз течения ХОБЛ за счет снижения системного воспаления на патофизиологическом уровне. При обострениях ХОБЛ отмечается повышение уровней лептина и адипонектина, которые затем возвращаются к исходному уровню. Помимо гормонов жировой ткани, немаловажное значение последние десятилетия придается и влиянию гормона шишковидной железы мелатонина на течение ХОБЛ, в первую очередь – за счет воздействия на системное воспаление и антиоксидантной активности. Согласно результатам ряда исследований, мелатонин оказывает влияние на уровни адипонектина и лептина в крови, что может опосредованно влиять на уровень системного воспаления при ХОБЛ. Требуются дальнейшие исследования в этой области, т. к. на данный момент результаты противоречивы.

Ключевые слова: ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, мелатонин, адипокины.

Для цитирования: Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С. Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 359–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-359-367

A relationship between chronic obstructive pulmonary disease, obesity and melatonin level

Andrey V. Budnevskiy, Evgeniy S. Ovsyannikov, Yanina S. Shkatova

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394036, Russia

Author information

Andrey V. Budnevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 63-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Evgeniy S. Ovsyannikov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 340-52-81; e-mail: ovses@yandex.ru

Yanina S. Shkatova, Resident Physician, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 249-87-31; e-mail: yankashkat@gmail.com

Abstract

This is a review of experimental and clinical studies investigated effects of obesity on clinical course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD); pathophysiological mechanisms of this effect, and relationships between melatonin level and the course of COPD have been also discussed. Associations between severity of COPD, rate of exacerbations and blood levels of most important adipokines, such as leptin and adiponectin, and relationships between melatonin levels and those adipokines were published. Conflicting results were obtained in studies of effects of obesity on clinical course of COPD. The "obesity paradox", that is a reduction in mortality and milder bronchial obstruction in obese COPD patients, has been identified in several studies. Despite contradictory results, obesity is likely to improve prognosis of COPD due to decrease in the systemic inflammation. Levels of leptin and adiponectin increase in acute exacerbation of COPD and then decrease to the baseline. Moreover, melatonin is suggested to play a great role for COPD course, mostly due to antiinflammatory and antioxidant activities. According to results of several studies, melatonin could affect blood levels of adiponectin and lectin; this could indirectly influence on the systemic inflammation in COPD. Further studies are needed to elicit these relationships.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, melatonin, obesity, adipokines.

For citation: Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Shkatova Ya.S. A relationship between chronic obstructive pulmonary disease, obesity and melatonin level. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 359–367 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-359-367

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смерти в мире. По данным Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2017), на данный момент ХОБЛ занимает 4-е место среди причин смерти; по прогнозам, к 2020 г. данный показатель переместится на 3-е место, обусловив 6 млн летальных исходов. В последние годы особое внимание уделяется коморбидным патологиям при ХОБЛ, т. к. доказано, что наличие сопутствующих заболеваний способствуют более тяжелому течению ХОБЛ, повышению уровня заболеваемости и смертности [1]. Коморбидные заболевания могут возникать у пациентов с любой степенью ограничения воздушного потока, а не только при наличии ХОБЛ тяжелой степени [2–5].

Одной из наиболее часто встречающихся коморбидных патологий у больных ХОБЛ является ожирение, что имеет значительное медицинское и экономическое значение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, с 1975 г. число людей с ожирением в мире почти утроилось. В 2016 г. у > 1,9 млрд взрослых (18 лет и старше) отмечена избыточная масса тела, из них > 650 млн страдали ожирением. Согласно обновленным статистическим данным Организации экономического сотрудничества и развития (*Organization for Economic Cooperation and Development – Obesity Update*, 2017), устойчивое увеличение показателей ожирения по крайней мере до 2030 г. прогнозируется во всех странах. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в нашей стране в 2015 г. ожирением страдали 1,31 млн человек, в 2016 г. – 1,39 млн; эти показатели продолжают увеличиваться.

По результатам ряда исследований показано, что ожирение у лиц с заболеваниями дыхательной системы может способствовать неблагоприятным последствиям, включая ухудшение клинического течения бронхиальной астмы (БА), снижение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), увеличение распространенности синдрома апноэ во сне и рисков периоперационных осложнений [6–8].

При изучении влияния ожирения на клиническое течение ХОБЛ получены противоречивые результаты.

S.Geva et al. в исследовании взаимосвязи ожирения и ХОБЛ установлено, что не страдающие ожирением больные ХОБЛ в 1,6 раза чаще госпитализируются из-за обострения. При этом значения $ОФВ_1$ и отношения показателей $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (индекс Тиффно) были выше у больных с ожирением. Различий во влиянии на смертность не выявлено [9].

J.H.Park et al. проведено исследование влияния ожирения на течение ХОБЛ. Обследованы лица ($n = 618$), среднее значение $ОФВ_1$ у которых составило 79,47 ± 0,69 %. К группе с ожирением были отнесены 30,5 % пациентов. У больных с ожирением отмечены метаболический синдром ($p < 0,001$), гипертензия ($p = 0,02$) и большее число сопутствующих заболеваний по сравнению с лицами без ожирения (2,3 ± 0,1 *vs* 2,0 ± 0,1; $p = 0,02$). Кроме того, при ожирении продемонстрированы более низкие значения ФЖЕЛ по сравнению с лицами без такового (средний показатель ФЖЕЛ – 89,32 ± 1,26 *vs* 92,52 ± 0,72 %; $p = 0,037$) [10].

J.Vestbo et al. выявлено, что низкие показатели индекса массы тела (ИМТ) и индекса обезжиренной массы тела были независимыми предикторами смерти при ХОБЛ [11].

A.Blum et al. установлена более высокая продолжительность жизни у пациентов с ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ без такового; таким образом, сформирован «парадокс ожирения» [12]. Несмотря на большее число коморбидных патологий, более низкий риск смерти также отмечен *J.Miguel Divo et al.* у страдающих ХОБЛ и ожирением по сравнению с таковым у лиц с низким показателем ИМТ [13].

R.G.Galesanu et al. обследованы пациенты ($n = 190$) с ХОБЛ в течение среднего периода 72 ± 34 мес. За период наблюдения констатированы 72 (38 %) летальных исхода. Выживаемость была лучше среди пациентов с избыточной массой тела / ожирением, при этом также отмечались лучшие показатели легочной функции по сравнению с больными с нормальным ИМТ ($p < 0,001$) [14].

Помимо снижения уровня смертности у больных ХОБЛ с ожирением, в некоторых исследованиях также отмечалась менее сильная обструкция воздушного потока при наличии ожирения. У больных ХОБЛ с ожирением и избыточной массой тела *L.M.Cecere et al.* [15] выявлены лучшие показатели функции легких: в группе с ожирением средний показатель $ОФВ_1$ составил 55,4 ± 19,9 %, а в группе с избыточной массой тела – 50,0 ± 20,4 % (по сравнению с пациентами с нормальной массой тела: средний показатель $ОФВ_1$ – 44,2 ± 19,4 %). Однако разницы в клиническом исходе между пациентами с избыточной и нормальной массой тела не обнаружено. В исследовании *I.Cekerevac et al.* также установлено, что воздушная обструкция была наименьшей при ожирении ($p = 0,023$). Обнаружена выраженная позитивная корреляция между $ОФВ_1$ и ИМТ ($r = 0,326$; $p = 0,003$) [16].

В то же время в некоторых исследованиях наличие ожирения у больных ХОБЛ способствовало неблагоприятному прогнозу.

A.A.Lambert et al. проведено исследование с участием пациентов ($n = 3\,631$) с наличием подтвержденного спирометрией диагноза ХОБЛ, значениями постбронходилатационного $ОФВ_1 < 80$ % и ИМТ $\geqslant 18,5$ кг / м^2; ожирением страдали 35 %: 21 % – I степени (ИМТ = 30–34,9 кг / м^2); 9 % – II степени (ИМТ – 35–39,9 кг / м^2) и 5 % – III степени (ИМТ $\geqslant 40$ кг / м^2). Количество коморбидных патологий увеличивалось с повышением степени ожирения ($p < 0,001$). Более высокая степень ожирения независимо коррелировала с низким качеством жизни, ухудшением показателей 6-минутного шагового теста (6-МШТ), увеличением одышки и более высокой вероятностью острых осложнений ХОБЛ [17].

Пульмонология. 2018; 28 (3): 359–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-359-367

В работе *F.Garcia-Rio et al.* у больных с ожирением продемонстрированы более выраженная одышка и менее выраженный хронический кашель по сравнению с лицами с нормальной массой тела. В то же время при ожирении отмечен более высокий уровень С-реактивного белка в плазме крови ($p = 0{,}002$) [18].

Взаимодействие ожирения и течения / прогноза хронической обструктивной болезни легких в ряде исследований изучалось на патофизиологическом уровне, с учетом важности жировой ткани как эндокринного органа. На данный момент известно, что белая жировая ткань – источник > 600 биоактивных молекул, получивших название адипокинов. Адипокины – сигнальные и медиаторные белки, осуществляющие взаимосвязь жировой ткани с другими тканями, – скелетной мышечной тканью, сердцем, печенью, мозгом, мышечными волокнами сосудов. Наиболее важными и активно исследуемыми адипокинами являются адипонектин и лептин [19].

Лептин и хроническая обструктивная болезнь легких

В экспериментальных исследованиях на мышах выявлено, что лептин по-разному влияет на врожденный и приобретенный иммунный ответ дыхательных путей у мышей после воздействия сигаретного дыма. У мышей с дефицитом лептина (линии мышей *ob / ob*, у которых отсутствует лептин, и *db / db* – животные с отсутствующими функциональными лептин-рецепторами *Ob-Rb*) при воздействии сигаретного дыма наблюдался больший набор нейтрофилов (врожденный иммунный ответ) и меньший набор $CD4^+$- и $CD8^+$-лимфоцитов (приобретенный иммунный ответ) в их легочной ткани, чем у диких мышей, аналогично подвергнутых воздействию сигаретного дыма. Эти данные свидетельствуют о том, что активация рецептора лептина играет важную роль в регулировании воспалительной реакции в легких, индуцируемой курением [20].

Сигаретный дым также увеличивает экспрессию лептина в бронхиальных эпителиальных клетках. Это было доказано экспериментами *in vivo* на мышах [20], а также подтверждено *in vitro* экспериментами на культивируемых бронхиальных эпителиальных клетках человека [21].

M.K.Breyer et al. обнаружены более высокие уровни лептина в крови у женщин со стабильной ХОБЛ по сравнению со здоровыми с соответствующей повышенной массой тела; эта закономерность не наблюдалась у мужчин [22]. В другом исследовании также не найдено различий в уровне лептина крови среди мужчин с наличием ХОБЛ и без таковой с учетом массы тела [23]. В исследовании *N.Takabatake et al.* показана более низкая, а не более высокая концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин с ХОБЛ по сравнению с мужчинами, не страдающими бронхолегочной патологией [24].

Экспрессия лептина дыхательных путей может быть предиктором ХОБЛ. У курильщиков, страдающих ХОБЛ, экспрессия лептина, а также CD8-лимфоцитов в бронхиальной подслизистой оболочке выше в сравнении со здоровыми курильщиками или некурящими, что указывает на роль лептина в регуляции воспаления дыхательных путей при ХОБЛ [25].

В ряде исследований выявлена закономерность между уровнем лептина и тяжестью течения ХОБЛ. *M.K.Breyer et al.* продемонстрирована положительная корреляция между концентрациями лептина и С-реактивного белка в сыворотке крови у женщин с ХОБЛ [22]. *A.M.Schols et al.* выявлена положительная корреляция между концентрациями лептина в плазме (с учетом массы тела) и фактора некроза опухоли (TNF)-55, маркером системного воспаления у мужчин с эмфиземой [26]. В то же время в других исследованиях такая связь между лептином и активностью системы TNF-α не подтвердилась [22–24].

Выявлена также взаимосвязь между уровнем лептина и обострениями ХОБЛ. Согласно результатам ряда исследований, концентрации сывороточного лептина нарастают во время обострения ХОБЛ и возвращаются к исходному уровню в период от нескольких дней до нескольких недель после его разрешения [27–29].

Адипонектин и хроническая обструктивная болезнь легких

В экспериментальных исследованиях, посвященных изучению значения адипонектина у генетически адипонектин-дефицитных мышей продемонстрирована большая экспрессия TNF-α и матричных металлопротеиназ в их альвеолярных макрофагах и аномальная альвеоларизация, напоминающая эмфиземоподобный фенотип [30, 31]. Описанные изменения вернулись к норме после приема адипонектина, поддерживая теорию о его противовоспалительной роли [31]. Кроме того, у адипонектин-дефицитных мышей выявлены увеличение внелегочного воспаления, васкулярная эндотелиальная дисфункция и сопутствующие заболевания (кахексия и остеопороз). Однако когда те же самые адипонектин-дефицитные мыши дополнительно подверглись воздействию табачного дыма, дальнейшего увеличения воспалительного процесса в легких и увеличения воздушного пространства не происходило, в отличие от диких мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма [32].

B.Thyagarajan et al. установлена положительная связь между сывороточным адипонектином и спирометрической функцией легких у молодых здоровых взрослых больных ХОБЛ, независимо от пола, ожирения и курения [33].

По результатам небольшого числа исследований, в которых оценивалось влияние адипонектина в сыворотке крови на риск развития ХОБЛ, независимо от ИМТ, выявлено, что концентрация адипонектина в сыворотке крови у мужчин с ХОБЛ была выше, чем в контрольной группе [34–36]. Показано также, что уровни адипонектина в бронхоальвео-

лярном лаваже и экспрессия адипонектина в эпителиальных клетках дыхательных путей у пациентов с эмфиземой были выше, чем в группе контроля, которую составили некурящие пациенты [37]. Интересно, что, в отличие от пациентов с эмфиземой, у которых уровень адипонектина в бронхоальвеолярном лаваже был высоким, у курильщиков, не страдающих ХОБЛ, уровень адипонектина в бронхоальвеолярном лаваже был понижен [37]. Молекулярный механизм, посредством которого воздействие табачного дыма снижает экспрессию адипонектина и то, каким образом наличие ХОБЛ регулирует экспрессию адипонектина, остается неясным.

В ряде исследований анализировалась взаимосвязь между уровнем адипонектина и спирометрическими показателями в соответствии с ИМТ. В одном из этих исследований доказано, что адипонектин плазмы ассоциируется с более низкими спирометрическими параметрами [34], тогда как в исследованиях [35, 36] подобной корреляции не выявлено. В исследовании, посвященном анализу взаимосвязи концентрации адипонектина в сыворотке крови и уровнем TNF-α, у пациентов с ХОБЛ выявлена положительная корреляция [36].

В исследовании *G.Krommidas* также анализировалось влияние обострений ХОБЛ на концентрацию адипонектина в крови. Согласно полученным результатам, во время обострений ХОБЛ содержание адипонектина в крови повышается и возвращается к исходному уровню в период от нескольких дней до нескольких недель после разрешения обострения [29].

Таким образом, исходя из результатов исследований, посвященных анализу взаимосвязи ХОБЛ и ожирения, можно сделать вывод о том, что, несмотря на противоречивые результаты, при наличии ожирения, вероятно, улучшается прогноз течения ХОБЛ за счет снижения системного воспаления на патофизиологическом уровне, однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения данной теории и возможного использования адипонектина и лептина в лечении ХОБЛ.

Помимо гормонов жировой ткани, немаловажное значение в последние десятилетия придается и влиянию гормона шишковидной железы – мелатонина на течение ХОБЛ, в первую очередь – за счет воздействия на системное воспаление и антиоксидантной активности. *N.Gumral et al.* доказано, что окислительный стресс в период обострения у пациентов с БА и ХОБЛ повышается, тогда как уровень антиоксидантных ферментов и мелатонина снижается [38].

I.S.Shin et al. в экспериментальном исследовании на мышах [39] проанализированы эффекты мелатонина на прогрессирование ХОБЛ с использованием сигаретного дыма и липополисахаридов. Мыши подвергались интраназальному введению липополисахаридов, а затем – воздействию сигаретного дыма в течение 1 ч в день (8 сигарет в день) с 1-го по 7-й день. Мелатонин (10 или 20 мг / кг) вводился внутрибрюшинно за 1 ч до воздействия сигаретного дыма. При воздействии препарата значительно уменьшалось количество нейтрофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Наблюдалось также уменьшение провоспалительных медиаторов. Мелатонин ингибировал фосфорилирование ERK и экспрессию Sp1, индуцированную воздействием сигаретного дыма и липополисахаридов. Мелатонин также замедлял воспаление дыхательных путей с уменьшением экспрессии миелопероксидазы в легких. По результатам экспериментов *in vitro* показано, что мелатонин подавляет повышенную экспрессию провоспалительных медиаторов, вызванных воздействием сигаретного дыма.

Мелатонин испытан в качестве антиоксиданта при ХОБЛ в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при различных вариантах течения ХОБЛ – от клинически стабильной умеренной до очень тяжелой. Окислительный стресс оценивался по уровню 8-изопростана в выдыхаемом конденсате в начале исследования и после 1, 2 и 3 мес. введения 3 мг мелатонина. Кроме того, уровень интерлейкина (IL)-8, выраженность одышки, данные спирометрии и 6-МШТ также сравнивались в начале исследования и после проведенного лечения. У пациентов, принимавших мелатонин, показано снижение 8-изопростана со значительными отличиями от исходного уровня после 2 ($p = 0,03$) и 3 мес. ($p = 0,01$) лечения. При воздействии мелатонина, несмотря на отсутствие значительных изменений в спирометрии или 6-МШТ, улучшалась одышка ($p = 0,01$) [40].

Кроме того, в последующих исследованиях показано, что α, β-ненасыщенный альдегид-акролеин у курильщиков индуцирует продукцию IL-8, которая связана с бронхитом, ринитом, фиброзом легких и БА [41–43]. Помимо этого, легочные фибробласты секретируют IL-8, который оказывает хемотаксическое действие на лейкоциты, которые, в свою очередь, играют решающую роль в воспалении легких. *G.D.Kim et al.* исследован вопрос о том, подавляет ли мелатонин индуцированную акролеином секрецию IL-8 в легочных фибробластах человека [41]. Выявлено, что индуцированная акролеином продукция IL-8 сопровождалась повышением уровня фосфорилирования Akt и внеклеточных сигнально-регулируемых киназ (ERK1 / 2) в легочных фибробластах человека; таким образом мелатонин подавлял продукцию IL-8. Эти данные свидетельствуют о том, что мелатонин подавляет индуцированную акролеином продукцию IL-8 посредством ингибирования ERK1 / 2 и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) / Akt.

Таким образом, можно сделать вывод, что исследование роли мелатонина в снижении воспалительного ответа при ХОБЛ остается актуальным. Согласно ряду исследований, мелатонин также оказывает влияние на уровни адипонектина и лептина в крови, что может опосредованно влиять на уровень системного воспаления при ХОБЛ. Однако требуются дальнейшие исследования в этой области, т. к. на

Пульмонология. 2018; 28 (3): 359–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-359-367

данный момент результаты противоречивы. В ряде экспериментальных исследований на животных продемонстрировано снижение уровня лептина под воздействием мелатонина, в то время как в других исследованиях получен обратный эффект [44–49]. Противоречия в описанных результатах могут быть объяснены вариациями дизайна экспериментальных исследований (различные пути введения мелатонина) и разными видами экспериментальных животных. В некоторых исследованиях мелатонин вводился непрерывно, тогда как в других случаях – периодически. *M.I.Alonso-Vale et al.* [50] продемонстрировано, что именно прерывистое, а не непрерывное, добавление мелатонина к изолированному адипоциту в инкубационной среде модулировало эффект инсулина, значительно увеличивая синтез и секрецию лептина. В исследовании *S.S.Puchalski et al.* [51], мелатонин вводился ночью, в жидкой пище (0,2 мкг / мл) в течение 8 нед., что привело к снижению ночного, но не дневного уровня лептина у крыс, выдерживаемых на диете с высоким содержанием жиров. Влияние времени введения мелатонина на концентрации лептина также обнаружено *B.Prunet-Marcassus et al.* [52]. Эти результаты подтверждают важность циркадианных ритмов мелатонина для его воздействия. Кроме того, из-за непрерывного введения мелатонина может развиваться десенсибилизация рецепторов мелатонина [44].

Проведено несколько клинических исследований, связанных с взаимодействиями между мелатонином и лептином при ожирении. Полученные результаты также противоречивы. У женщин с метаболическим синдромом наблюдалось снижение циркадианной амплитуды мелатонина. Циркадианная амплитуда мелатонина обратно коррелировала с уровнем лептина в крови, а также с соотношением утреннего / вечернего артериального давления и уровнем липидов крови [53]. В исследовании *M.Gonciarz et al.* [54] 28-дневное добавление мелатонина (5 мг в утром и 5 мг вечером) при избыточной массе тела у пациентов со стеатогепатитом неалкогольного генеза привело к повышению уровня плазменного лептина. В соответствии с данными исследования *K.Celinski et al.* [55], разовая доза мелатонина (10 мг) приводила к снижению уровня лептина у пациентов с циррозом печени и увеличению концентрации лептина у здоровых.

Следует подчеркнуть, что не только мелатонин оказывает влияние на уровень лептина, но также лептин может влиять на синтез мелатонина. В культуре клеток шишковидной железы крысы введение лептина оказывало ингибирующий эффект на опосредованный норэпинефрином синтез мелатонина [56]. Эти данные указывают на то, что лептин является частью сложной системы регулирования, важной для модуляции секреции мелатонина шишковидной железой.

Темой ряда исследовательских работ также являлся анализ взаимовлияния адипонектина и мелатонина. Обнаружено, что удаление эпифиза не приводило к изменению уровней мРНК адипонектина в эпидидимальных адипоцитах крыс [57]. При длительном добавлении мелатонина (1 мг / кг за 1 ночь к питьевой воде в течение 8 нед.) повышался уровень адипонектина, снижались толерантность к глюкозе и резистентность к инсулину у крыс [58]. Это благоприятное влияние мелатонина на толерантность к глюкозе может быть, по крайней мере частично, результатом наблюдаемого увеличения секреции адипонектина. Положительный эффект лечения мелатонином на уровень циркулирующего адипонектина и экспрессию гена адипонектина подтвержден в некоторых работах [59].

Заключение

Таким образом, исходя из противоречивых результатов исследований, имеющихся на сегодняшний день, можно сделать следующие выводы:

- наличие ожирения у больных ХОБЛ, вероятно, способствует более гладкому течению заболевания (снижению количества обострений) и увеличению продолжительности жизни по сравнению с пациентами с низкими показателями ИМТ за счет противовоспалительного эффекта адипокинов – гормонов жировой ткани;
- мелатонин оказывает благоприятное влияние на клиническое течение ХОБЛ за счет антиоксидантных и противовоспалительных эффектов;
- мелатонин также влияет на уровни лептина и адипокина, возможно, оказывая опосредованное влияние на их противоспалительный эффект.

Для разработки возможных новых подходов к улучшению прогноза и клинического течения заболевания, в частности у пациентов с коморбидными патологиями, а именно – ожирением (в связи с его высокой распространенностью) необходимы дальнейшие исследования, посвященные анализу взаимосвязей уровня адипокинов, мелатонина при ХОБЛ.

Конфликт интересов
Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Исследование было поддержано грантом Президента Российской Федерации для ведущих научных школ Российской Федерации (НШ 4994.2018.7).

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest. The study was supported by grant of President of Russian Federation for leading research centers of Russian Federation.

Литература

1. Houghton A.M. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13 (4): 233–245. DOI: 10.1038/nrc3477.
2. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
3. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиология*. 2017; 57 (4): 89–93.
4. Будневский А.В., Воронина Е.В., Овсянников Е.С. и др. Анемия хронических заболеваний как проявле-

ние хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (3): 201–206.
5. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет: взгляд на эпидемиологию, патогенетические механизмы, лечение. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60 (4): 122–127.
6. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Белов В.Н. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017; 12 (1): 20–23. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006.
7. McClean K.M., Kee F., Young I.S. et al. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax*. 2008; 63 (7): 649–654. DOI: 10.1136/thx.2007.086801.
8. Katz P., Iribarren C., Sanchez G., Blanc P.D. Obesity and functioning among individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD*. 2016; 13 (3): 352–359. DOI: 10.3109/15412555.2015.1087991.
9. Geva S., Yaakoby M., Kalchiem-Dekel O. et al. [The association between obesity and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Harefuah*. 2016; 155 (9): 554–558 (in Israel).
10. Park J.H., Lee J.K., Heo E.Y. et al. The effect of obesity on patients with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from KNHANES 2010 to 2012. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 757–763. DOI: 10.2147/COPD.S126192.
11. Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 79–83. DOI: 10.1164/rccm.200506-969OC.
12. Blum A., Simsolo C., Sirchan R. Haiek S. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13 (11): 672–675.
13. Divo M.J., Casanova C., Marin J.M. et al. COPD comorbidities network. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 640–650. DOI: 10.1183/09031936.00171614.
14. Galesanu R.G., Bernard S., Marquis K. et al. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? *Can. Respir. J.* 2014; 21 (5): 297–301. DOI: 10.1155/2014/181074.
15. Cecere L.M., Littman A.J., Slatore C.G. et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use. *COPD*. 2011; 8 (4): 275–284. DOI: 10.3109/15412555.2011.586660.
16. Cekerevac I., Lazic Z. [Obesity and chronic obstructive pulmonary disease]. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2011; 139 (5-6): 322–327 (in Serbian).
17. Lambert A.A., Putcha N., Drummond M.B. et al. Obesity Is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest*. 2017; 151 (1): 68–77. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1432.
18. Garcia-Rio F., Soriano J.B., Miravitlles M. et al. Impact of obesity on the clinical profile of a population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e105220. DOI: 10.1371/journal.pone.0105220.
19. Bluher M., Mantzoros C.S. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015; 64 (1): 131–145. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.016.
20. Vernooy J.H., Bracke K.R., Drummen N.E. et al. Leptin modulates innate and adaptive immune cell recruitment after cigarette smoke exposure in mice. *J. Immunol.* 2010; 184 (12): 7169–7177. DOI: 10.4049/jimmunol.0900963.
21. Vernooy J.H., Drummen N.E., van Suylen R.J. et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax*. 2009; 64 (1): 26–32. DOI: 10.1136/thx.2007.085423.
22. Breyer M.K., Rutten E.P., Vernooy J.H. et al. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pivotal role of leptin. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 1046–1053. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.001.
23. Shin I.H., Lee J.H., Kim H.C. Ubiquitous monitoring system for chronic obstructive pulmonary disease and heart disease patients. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med Biol. Soc.* 2007; 2007: 3689–3692. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4353132.
24. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (4, Pt 1): 1215–1219. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9806134.
25. Bruno A., Chanez P., Chiappara G. et al. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 398–405. DOI: 10.1183/09031936.05.00092404.
26. Schols A.M., Creutzberg E.C., Buurman W.A. et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (4): 1220–1226. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.9811033.
27. Creutzberg E.C., Wouters E.F., Vanderhoven-Augustin I.M. et al. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronicobstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1239–1245. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912016.
28. Kythreotis P., Kokkini A., Avgeropoulou S. et al. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-9-11.
29. Krommidas G., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir. Med.* 2010; 104 (1): 40–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.08.012.
30. Parameswaran H., Fine A., Walsh K. et al. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 294 (6): 1035–1042. DOI: 10.1152/ajplung.00397.2007.
31. Nakanishi K., Takeda Y., Tetsumoto S. et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectinnull mice: implications for therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (9): 1164–1175. DOI: 10.1164/rccm.201007-1091OC.
32. Miller M., Pham A., Cho J.Y. et al. Adiponectin-deficient mice are protected against tobacco-induced inflammation and increased emphysema. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299 (6): 834–842. DOI: 10.1152/ajplung.00326.2009.
33. Thyagarajan B., Jacobs D.R. Jr., Smith L.J. et al. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 176. DOI: 10.1186/1465-9921-11-176.
34. Chan K.H., Yeung S.C., Yao T.J. et al. Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pul-

monary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (9): 1193–200.
35. Kirdar S., Serter M., Ceylan E. et al. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009; 69 (2): 219–224. DOI: 10.1080/00365510802474400.
36. Tomoda K., Yoshikawa M., Itoh T. et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest*. 2007; 132 (1): 135–140. DOI: 10.1378/chest.07-0227.
37. Miller M., Cho J.Y., Pham A. et al. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Immunol.* 2009; 182 (1): 684–691. DOI: 10.4049/jimmunol.182.1.684.
38. Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (5): 276–283. DOI: 10.1002/cbf.1569.
39. Shin I.S., Shin N.R., Park J.W. et al. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal Res.* 2015; 58 (1): 50–60. DOI: 10.1111/jpi.12192.
40. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F.C., de Bruin V.M.S. et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal Res.* 2012; 53 (3): 238–244. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
41. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (3): 356–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
42. Hales C.A., Musto S.W., Janssens S. et al. Smoke aldehyde component influences pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72 (2): 555–561. DOI: 10.1152/jappl.1992.72.2.555.
43. Finkelstein E.I., Nardini M., Van Der Vliet A. Inhibition of neutrophil apoptosis by acrolein: a mechanism of tobaccorelated lung disease? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 281 (3): 732–739. DOI: 10.1152/ajplung.2001.281.3.L732.
44. Agil A., Rosado I., Ruiz R. et al. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (2): 203–210. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x.
45. Canpolat S., Sandal S., Yilmaz B. et al. Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on serum leptin levels in male rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 428 (1): 145–148. DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01230-4.
46. Kitagawa A., Ohta Y., Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (4): 403–413. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00955.x.
47. Baltaci A.K., Mogulkoc R. Pinealectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc. *Acta. Biol. Hung. 2007; 58 (4): 335–343. DOI: 10.1556/ABiol.58.2007.4.1.*
48. Rios-Lugo M.J., Cano P., Jimenez-Ortega V. et al. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J. Pineal. Res.* 2010; 49 (4): 342–348. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00798.x.
49. Song Y.M., Chen M.D. Effects of melatonin administration on plasma leptin concentration and adipose tissue leptin secretion in mice. *Acta. Biol. Hung.* 2009; 60 (4): 399–407. DOI: 10.1556/ABiol.60.2009.4.6.
50. Alonso-Vale M.I., Andreotti S., Borges-Silva C.D. et al. Intermittent and rhythmic exposure to melatonin in primary cultured adipocytes enhances the insulin and dexamethasone effects on leptin expression. *J. Pineal Res.* 2006; 41 (1): 28–34. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00328.x.
51. Puchalski S.S., Green J.N., Rasmussen D.D. Melatonin effect on rat body weight regulation in response to high-fat diet at middle age. *Endocrine*. 2003; 21 (2): 163–167. DOI: 10.1385/ENDO:21:2:163.
52. Prunet-Marcassus B., Desbazeille M., Bros A. et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology*. 2003; 144 (12): 5347–5352. DOI: 10.1210/en.2003-0693.
53. Corbalan-Tutau D., Madrid J.A., Nicolas F., Garaulet M. Daily profile in two circadian markers "melatonin and cortisol" and associations with metabolic syndrome components. *Physiol. Behav.* 2014; 123231–235. DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.06.005.
54. Gonciarz M., Biekanski W., Partyka R. et al. Plasma insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, and melatonin in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with melatonin. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (2): 154–161. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.01023.x.
55. Celinski K., Konturek P.C., Slomka M. et al. Altered basal and postprandial plasma melatonin, gastrin, ghrelin, leptin and insulin in patients with liver cirrhosis and portal hypertension without and with oral administration of melatonin or tryptophan. *J. Pineal Res.* 2009; 46 (4): 408–414. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00677.x.
56. Peliciari-Garcia R.A., Andrade-Silva J., Cipolla-Neto J. et al. Leptin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 546516. DOI: 10.1155/2013/546516.
57. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (3): 356–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
58. de Oliveira A.C., Andreotti S., Farias Tda S. et al. Metabolic disorders and adipose tissue insulin responsiveness in neonatally STZ-induced diabetic rats are improved by long-term melatonin treatment. *Endocrinology*. 2012; 153 (5): 2178–2188. DOI: 10.1210/en.2011-1675.
59. Huang L., Zhang C., Hou Y. et al. Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (18): 2449–2456.

Поступила 06.03.18

References

1. Houghton A.M. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13 (4): 233–245. DOI: 10.1038/nrc3477.
2. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
3. Budnevsky A.V., Malysh E.Y. Clinical and pathogenic relationships between cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiia*. 2017; 57 (4): 89–93 (in Russian).
4. Budnevskiy A.V., Voronina E.V., Ovsyannikov E.S. et al. Chronic anemia as a sign of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95 (3): 201–206 (in Russian).

5. Kozhevnikova S.A., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: issues of epidemiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60 (4): 122–127 (in Russian).
6. Kozhevnikova S.A., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Belov V.N. Clinical course and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2017; 12 (1): 20–23. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006 (in Russian).
7. McClean K.M., Kee F., Young I.S. et al. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. *Thorax*. 2008; 63 (7): 649–654. DOI: 10.1136/thx.2007.086801.
8. Katz P., Iribarren C., Sanchez G., Blanc P.D. Obesity and functioning among individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD*. 2016; 13 (3): 352–359. DOI: 10.3109/15412555.2015.1087991.
9. Geva S., Yaakoby M., Kalchiem-Dekel O. et al. [The association between obesity and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Harefuah*. 2016; 155 (9): 554–558 (in Israel).
10. Park J.H., Lee J.K., Heo E.Y. et al. The effect of obesity on patients with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from KNHANES 2010 to 2012. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 757–763. DOI: 10.2147/COPD.S126192.
11. Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 79–83. DOI: 10.1164/rccm.200506-969OC.
12. Blum A., Simsolo C., Sirchan R. Haiek S. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13 (11): 672–675.
13. Divo M.J., Casanova C., Marin J.M. et al. COPD comorbidities network. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 640–650. DOI: 10.1183/09031936.00171614.
14. Galesanu R.G., Bernard S., Marquis K. et al. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? *Can. Respir. J.* 2014; 21 (5): 297–301. DOI: 10.1155/2014/181074.
15. Cecere L.M., Littman A.J., Slatore C.G. et al. Obesity and COPD: associated symptoms, health-related quality of life, and medication use. COPD. 2011; 8 (4): 275–284. DOI: 10.3109/15412555.2011.586660.
16. Cekerevac I., Lazic Z. [Obesity and chronic obstructive pulmonary disease]. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2011; 139 (5-6): 322–327 (in Serbian).
17. Lambert A.A., Putcha N., Drummond M.B. et al. Obesity Is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest*. 2017; 151 (1): 68–77. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1432.
18. Garcia-Rio F., Soriano J.B., Miravitlles M. et al. Impact of obesity on the clinical profile of a population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e105220. DOI: 10.1371/journal.pone.0105220.
19. Bluher M., Mantzoros C.S. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015; 64 (1): 131–145. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.016.
20. Vernooy J.H., Bracke K.R., Drummen N.E. et al. Leptin modulates innate and adaptive immune cell recruitment after cigarette smoke exposure in mice. *J. Immunol.* 2010; 184 (12): 7169–7177. DOI: 10.4049/jimmunol.0900963.
21. Vernooy J.H., Drummen N.E., van Suylen R.J. et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax*. 2009; 64 (1): 26–32. DOI: 10.1136/thx.2007.085423.
22. Breyer M.K., Rutten E.P., Vernooy J.H. et al. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pivotal role of leptin. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 1046–1053. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.001.
23. Shin I.H., Lee J.H., Kim H.C. Ubiquitous monitoring system for chronic obstructive pulmonary disease and heart disease patients. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med Biol. Soc.* 2007; 2007: 3689–3692. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4353132.
24. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (4, Pt 1): 1215–1219. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9806134.
25. Bruno A., Chanez P., Chiappara G. et al. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 398–405. DOI: 10.1183/09031936.05.00092404.
26. Schols A.M., Creutzberg E.C., Buurman W.A. et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (4): 1220–1226. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.9811033.
27. Creutzberg E.C., Wouters E.F., Vanderhoven-Augustin I.M. et al. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronicobstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1239–1245. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912016.
28. Kythreotis P., Kokkini A., Avgeropoulou S. et al. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-9-11.
29. Krommidas G., Kostikas K., Papatheodorou G. et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir. Med.* 2010; 104 (1): 40–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.08.012.
30. Parameswaran H., Fine A., Walsh K. et al. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 294 (6): 1035–1042. DOI: 10.1152/ajplung.00397.2007.
31. Nakanishi K., Takeda Y., Tetsumoto S. et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectinnull mice: implications for therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (9): 1164–1175. DOI: 10.1164/rccm.201007-1091OC.
32. Miller M., Pham A., Cho J.Y. et al. Adiponectin-deficient mice are protected against tobacco-induced inflammation and increased emphysema. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299 (6): 834–842. DOI: 10.1152/ajplung.00326.2009.
33. Thyagarajan B., Jacobs D.R. Jr., Smith L.J. et al. Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 176. DOI: 10.1186/1465-9921-11-176.
34. Chan K.H., Yeung S.C., Yao T.J. et al. Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (9): 1193–200.
35. Kirdar S., Serter M., Ceylan E. et al. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker

patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009; 69 (2): 219–224. DOI: 10.1080/00365510802474400.
36. Tomoda K., Yoshikawa M., Itoh T. et al. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest*. 2007; 132 (1): 135–140. DOI: 10.1378/chest.07-0227.
37. Miller M., Cho J.Y., Pham A. et al. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Immunol.* 2009; 182 (1): 684–691. DOI: 10.4049/jimmunol.182.1.684.
38. Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (5): 276–283. DOI: 10.1002/cbf.1569.
39. Shin I.S., Shin N.R., Park J.W. et al. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal Res.* 2015; 58 (1): 50–60. DOI: 10.1111/jpi.12192.
40. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F.C., de Bruin V.M.S. et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal Res.* 2012; 53 (3): 238–244. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
41. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (3): 356–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
42. Hales C.A., Musto S.W., Janssens S. et al. Smoke aldehyde component influences pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72 (2): 555–561. DOI: 10.1152/jappl.1992.72.2.555.
43. Finkelstein E.I., Nardini M., Van Der Vliet A. Inhibition of neutrophil apoptosis by acrolein: a mechanism of tobaccorelated lung disease? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 281 (3): 732–739. DOI: 10.1152/ajplung.2001.281.3.L732.
44. Agil A., Rosado I., Ruiz R. et al. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (2): 203–210. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x.
45. Canpolat S., Sandal S., Yilmaz B. et al. Effects of pinealectomy and exogenous melatonin on serum leptin levels in male rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 428 (1): 145–148. DOI: 10.1016/S0014-2999(01)01230-4.
46. Kitagawa A., Ohta Y., Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (4): 403–413. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00955.x.
47. Baltaci A.K., Mogulkoc R. Pinealectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc. *Acta. Biol. Hung.* 2007; 58 (4): 335–343. DOI: 10.1556/ABiol.58.2007.4.1.
48. Rios-Lugo M.J., Cano P., Jimenez-Ortega V. et al. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J. Pineal. Res.* 2010; 49 (4): 342–348. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00798.x.
49. Song Y.M., Chen M.D. Effects of melatonin administration on plasma leptin concentration and adipose tissue leptin secretion in mice. *Acta. Biol. Hung.* 2009; 60 (4): 399–407. DOI: 10.1556/ABiol.60.2009.4.6.
50. Alonso-Vale M.I., Andreotti S., Borges-Silva C.D. et al. Intermittent and rhythmic exposure to melatonin in primary cultured adipocytes enhances the insulin and dexamethasone effects on leptin expression. *J. Pineal Res.* 2006; 41 (1): 28–34. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00328.x.
51. Puchalski S.S., Green J.N., Rasmussen D.D. Melatonin effect on rat body weight regulation in response to high-fat diet at middle age. *Endocrine*. 2003; 21 (2): 163–167. DOI: 10.1385/ENDO:21:2:163.
52. Prunet-Marcassus B., Desbazeille M., Bros A. et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology*. 2003; 144 (12): 5347–5352. DOI: 10.1210/en.2003-0693.
53. Corbalan-Tutau D., Madrid J.A., Nicolas F., Garaulet M. Daily profile in two circadian markers "melatonin and cortisol" and associations with metabolic syndrome components. *Physiol. Behav.* 2014; 123231–235. DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.06.005.
54. Gonciarz M., Biekanski W., Partyka R. et al. Plasma insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, and melatonin in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with melatonin. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (2): 154–161. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.01023.x.
55. Celinski K., Konturek P.C., Slomka M. et al. Altered basal and postprandial plasma melatonin, gastrin, ghrelin, leptin and insulin in patients with liver cirrhosis and portal hypertension without and with oral administration of melatonin or tryptophan. *J. Pineal Res.* 2009; 46 (4): 408–414. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00677.x.
56. Peliciari-Garcia R.A., Andrade-Silva J., Cipolla-Neto J. et al. Leptin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 546516. DOI: 10.1155/2013/546516.
57. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal Res.* 2012; 52 (3): 356–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
58. de Oliveira A.C., Andreotti S., Farias Tda S. et al. Metabolic disorders and adipose tissue insulin responsiveness in neonatally STZ-induced diabetic rats are improved by long-term melatonin treatment. *Endocrinology*. 2012; 153 (5): 2178–2188. DOI: 10.1210/en.2011-1675.
59. Huang L., Zhang C., Hou Y. et al. Blood pressure reducing effects of piromelatine and melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17 (18): 2449–2456.

Received March 06, 2018

УДК 616.24-036.12-085.032.23

Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких.

Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества

С.Н.Авдеев [1, 2], А.С.Белевский [3], З.Р.Айсанов [3], В.В.Архипов [4], И.В.Лещенко [5], С.И.Овчаренко [1], А.И.Синопальников [4], А.А.Визель [6], А.В.Емельянов [7], А.В.Жестков [8], К.А.Зыков [2, 9], Н.А.Кузубова [10, 11], Г.Г.Прозорова [12], Б.А.Черняк [13], Н.Л.Шапорова [10], Е.И.Шмелев [14]

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;

3 – 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;

4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;

5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49;

7 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41;

8 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

9 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

10 – 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;

11 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»: 191180, Санкт-Петербург, пер. Лазаретный, 4;

12 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 10;

13 – Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100;

14 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корреспондент Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» 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

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Архипов Владимир Владимирович– д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru

Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент МАКМАХ; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Емельянов Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

Пульмонология. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380

Жестков Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: Самара, тел.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru
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
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; руководитель Городского пульмонологического центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская городская клиническая больница», тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru
Прозорова Галина Гаральдовна – д. м. н., профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) и медицинской экспертизы института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 252-03-80; e-mail: prozorovagg@gmail.com
Черняк Борис Анатольевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3952) 46-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com
Шапорова Наталия Леонидовна – д. м. н., профессор, декан факультета послевузовского образования, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-95; e-mail: shapnl@mail.ru
Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Резюме

Значение обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) для течения и прогноза заболевания зависит от степени их тяжести. Клинически значимыми являются среднетяжелые и тяжелые обострения. Клинические исследования, при проведении которых изучалось влияние ингаляционной терапии на риск обострений ХОБЛ, существенно различались между собой по важным параметрам, при этом характеристики пациентов в реальной клинической практике отражались неполностью. До настоящего времени не отмечено превосходства терапии другими ингаляционными препаратами, в т. ч. комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов / ДДБА, над монотерапией тиотропием по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений. В исследовании DYNAGITO впервые показано преимущество комбинации тиотропий / олодатерол перед тиотропием по влиянию на риск клинически значимых обострений ХОБЛ, при этом группы не различалась по частоте и спектру нежелательных явлений, в т. ч. сердечно-сосудистых. Эффективная бронходилатационная терапия, одновременно обеспечивающая облегчение одышки и профилактику обострений, должна назначаться всем пациентам с ХОБЛ, а дальнейшая эскалация терапии у лиц с частыми обострениями ХОБЛ должна быть индивидуальной в зависимости от особенностей клинической картины и причин обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, профилактика, ингаляционные препараты, бронходилататоры длительного действия, тиотропий, ингаляционные глюкокортикостероиды, тиотропий / олодатерол.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Визель А.А., Емельянов А.В., Жестков А.В., Зыков К.А., Кузубова Н.А., Прозорова Г.Г., Черняк Б.А., Шапорова Н.Л., Шмелев Е.И. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-3-368-380

Possibilities to prevent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using inhalational therapy.

A Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society

Sergey N. Avdeev [1, 2], Andrey S. Belevskiy [3], Zaurbek R. Aisanov [3], Vladimir V. Arkhipov [4], Igor' V. Leshchenko [5], Svetlana I. Ovcharenko [1], Aleksandr I. Sinopal'nikov [4], Aleksandr A. Vizel' [6], Aleksandr V. Emel'yanov [7], Aleksandr V. Zhestkov [8], Kirill A. Zykov [2, 9], Natal'ya A. Kuzubova [10, 11], Galina G. Prozorova [12], Boris A. Chernyak [13], Nataliya L. Shaporova [10], Evgeniy I. Shmelev [14]

1 – I.M.Sechenov Federal 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;
3 – N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
4 – Russian Federal State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;
5 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;
6 – Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic;
7 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;
8 – Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia;
9 – A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia;
10 – Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6/8, Saint-Petersburg, 197089, Russia;

11 – Vvedenskaya State City Teaching Hospital of Saint-Petersburg: per. Lazaretnyy 4, Saint Petersburg, 191180, Russia;

12 – N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia;

13 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training: mkr Yubileynyy 100, Irkutsk, 664079, Russia;

14 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, 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 Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; 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

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Federal State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian Federal State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

Aleksandr A. Vizel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

Aleksandr V. Zhestkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Kirill A. Zykov, Doctor of Medicine, Professor of Russian Academy of Sciences, 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

Natal'ya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director, Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Vvedenskaya State City Teaching Hospital of Saint-Petersburg; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova @mail.ru

Galina G. Prozorova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine) and Medical Expertise, Institute of Postgraduate Physician Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 252-03-80; e-mail: prozorovagg @gmail.com

Boris A. Chernyak, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3952) 46-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Nataliya L. Shaporova, Doctor of Medicine, Professor, Dean of Faculty of Postgraduate Physician's Training; Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-95; e-mail: shapnl@mail.ru

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Differential Diagnosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Abstract

An impact of acute exacerbation of COPD (AECOPD) on the course and the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease depends on severity of the exacerbation. Moderate and severe exacerbations are considered as clinically significant events. Clinical studies investigating a role of inhalational therapy for the risk of AECOPD differed significantly in important parameters and the patients involved were not fully described in the real clinical practice. Tiotropium alone did not demonstrate any benefit over other inhalational therapies, such as inhaled corticosteroid/long-acting β_2-agonist (ICS/LABA) combinations and long-acting muscarinic antagonist (LAMA)/LABA combinations, for risk reduction of moderate to severe exacerbations. A benefit of tiotropium/olodaterol combination over tiotropium for the reduction of risk of clinically significant exacerbations was first shown in DYNAGITO study; patients' groups in this study did not differ in a rate and a spectrum of adverse events including cardiovascular events. An efficient bronchodilating therapy should be administered to all patients with COPD as it could improve dyspnea and prevent exacerbations. Further escalation of treatment in patients with frequent exacerbations of COPD should be personalized according to clinical course and causes of AECOPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, prevention, inhalational therapy, long-acting bronchodilators, tiotropium, inhaled corticosteroids, tiotropium/olodaterol.

For citation: Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Vizel' A.A., Emel'yanov A.V., Zhestkov A.V., Zykov K.A., Kuzubova N.A., Prozorova G.G., Chernyak B.A., Shaporova N.L., Shmelev E.I. Possibilities to prevent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using inhalational therapy. A Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society. *Russian Pulmonology.* 2018; 28 (3): 368–380 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380

Методология подготовки Заключения

26.03.18 в Москве состоялся Совет экспертов Межрегиональной общественной организации «Российское респираторное общество» (РРО) под председательством С.Н.Авдеева и А.С.Белевского с международным участием; были приглашены специалисты в соответствии с профилем их научной экспертизы в области терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Проект Заключения разрабатывался для обсуждения на Совете экспертов РРО рабочей группой в составе С.Н.Авдеева, З.Р.Айсанова, В.В.Архипова, А.С.Белевского, И.В.Лещенко, С.И.Овчаренко и А.И.Синопальникова. После очного обсуждения на Совете проект Заключения был утвержден с изменениями. Основной текст публикации подготовлен Рабочей группой и согласован с участниками Совета. Таким образом, в публикации отражено мнение всех авторов.

Обострения являются неотъемлемой частью ХОБЛ и имеют большое значение при рассмотрении клинической картины заболевания и его прогноза [1].

Спустя 3,6 года после тяжелого обострения ХОБЛ риск летального исхода с высокой вероятностью прогнозируется почти у 50 % пациентов [2]. Вариабельность частоты обострений ХОБЛ достаточно широка. Согласно результатам наблюдательного исследования DACCORD, у 26 % больных ХОБЛ как в анамнезе, так и через 1 год наблюдения на фоне базисной терапии отмечено ⩾ 1 обострения, и только у 5 % выявлено ⩾ 2 обострений [3]. По данным российского исследования SUPPORT установлено наличие частых обострений у 56 % пациентов с ХОБЛ, необходимость в госпитализации отмечена у 48 % [4]. Доказано, что одним из ключевых предрасполагающих к обострению факторов является наличие обострений в анамнезе [5].

Обострения ХОБЛ являются гетерогенными событиями, вызванными комплексными взаимодействиями между организмом больного, респираторными вирусами, бактериями и внешними поллютантами, которые приводят к усилению воспалительной реакции [6]. В целом вирусные и бактериальные инфекции являются наиболее частыми триггерами обострений ХОБЛ [7, 8]. Приблизительно в ⅓ случаев обострений не удается выявить их причину [7]. Эозинофильное воспаление дыхательных путей также может являться причиной развития обострений ХОБЛ [9, 10]. В ряде исследований продемонстрировано, что рост числа эозинофилов крови ассоциирован с увеличением риска развития среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [9], а также с повышенным риском повторных госпитализаций вследствие обострений [10].

Установлено снижение риска обострений ХОБЛ под действием лекарственных препаратов разных классов, однако, вероятно, способность препаратов оказывать влияние на обострения может отличаться у пациентов различных групп [11, 12]. На Совете экспертов рассматривались доказательная база и сравнительная эффективность в отношении предупреждения обострений ХОБЛ ингаляционных препаратов следующих классов:

- длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП);
- длительно действующие β_2-агонисты (ДДБА);
- комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и ДДБА;
- комбинации длительно действующих бронходилататоров (ДДАХП / ДДБА)

Оценка тяжести обострений и подход к их анализу в исследованиях

Несмотря на растущее число доказательств значимости влияния повторно переносимых обострений заболевания на течение и исходы ХОБЛ, до настоящего времени о многих случаях обострений, особенно легких, пациенты не сообщают врачам [13]. Это, в свою очередь, затрудняет поиск оптимальных путей профилактики обострений ХОБЛ.

Трудности в изучении риска обострений ХОБЛ объясняются целым рядом обстоятельств – отсутствием унифицированного определения обострения ХОБЛ, сложностью объективного выявления легких обострений, подверженностью частоты обострений сезонным колебаниям, разнообразием методологических подходов к их выявлению и др. [1]. Для оценки частоты обострений используются методы, основанные на оценке:

- событий (*event-based*) – учет незапланированных визитов к врачу, обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций, изменений в терапии – назначение системных ГКС (сГКС) и / или антибактериальных препаратов (АБП);
- выраженности и стойкости усугубления симптомов – вопросники CCQ (*Clinical* COPD *Questionnaire*), CAT (COPD *Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ, SGRQ (*The Saint George Respiratory Questionnaire*) – шкала респираторного вопросника Клиники Святого Георга для больных ХОБЛ; EXACT (*Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool*) и т. п.;
- данных электронных дневников и приложений для смартфонов [14, 15].

Следует отметить, что согласованные минимальные клинически значимые различия в отношении обострений ХОБЛ отсутствуют.

Значение обострений для течения и прогноза ХОБЛ зависит от их тяжести. Среднетяжелыми являются обострения, в случае которых требуется существенное изменение терапии (назначение сГКС и / или АБП), а тяжелыми – госпитализации [1]. **Клинически значимыми являются среднетяжелые и тяжелые обострения. Такие обострения поддаются более адекватной оценке, в отличие от легких обострений, критерии которых определены хуже и более вариабельны.**

При оценке влияния того или иного вида терапии на частоту и тяжесть обострений ХОБЛ следует иметь в виду, что **к категории пациентов со стабильно частыми (⩾ 2 за 12 мес.) и / или тяжелыми обострениями на протяжении ⩾ 2 лет подряд относится сравнительно небольшое число больных, которое уменьшается по мере внедрения более эффективной терапии.** В частности в исследовании ECLIPSE в течение 3 последовательных лет обострения ХОБЛ были зафиксированы всего у 12 % пациентов [16].

При оценке эффективности подходов к предотвращению обострений ХОБЛ необходимо учитывать, что эти **клинические исследования существенно различались между собой по важным параметрам (селекция пациентов по тяжести, частота обострений, исходная терапия, лечение во вводном периоде, тяжесть оцениваемых обострений, длительность наблюдения, особенности статистического анализа)**.

Значение терапии во вводном периоде подробно рассматривалось в работе *S.Suissa* [17], где подчеркивалось, что если во вводном периоде всем пациентам назначается препарат того же класса, что и один из изучаемых препаратов, то возможна систематическая ошибка. Это объясняется тем, что больные, хуже отвечающие на терапию, использованную во вводном периоде, с большей вероятностью будут

отсеяны еще до рандомизации, и выборка будет искусственно обогащена отвечающими на этот препарат.

Выборка пациентов в большинстве исследований не вполне отражает их характеристики в реальной клинической практике (критериям включения соответствуют всего около 3–5 % больных ХОБЛ общей популяции) [18]. Например, с учетом критериев включения в исследование FLAME в нем могли принять участие < 4 % пациентов, с которыми врач сталкивается в повседневной практике [18, 19].

Помимо этого, **влияние терапии на риск обострений изучается у пациентов без частых обострений, поэтому наблюдаемые в исследованиях различия имеют малое клиническое значение.** Так, хотя по критериям включения в исследование FLAME [19] все больные должны были иметь анамнез обострений за прошедший год, лишь у 19 % из них отмечены частые (⩾ 2 в год) и / или тяжелые обострения, в связи с чем результаты данного исследования в меньшей степени могут быть экстраполированы на фенотип ХОБЛ с частыми обострениями.

В большинстве исследований риска обострений ХОБЛ критериями исключения служат сердечно-сосудистые заболевания и электрокардиографические нарушения; между тем эта патология является наиболее распространенной коморбидностью у больных ХОБЛ, что ограничивает возможность переноса полученных в подобных исследованиях результатов на общую популяцию.

Сравнительная эффективность ингаляционных препаратов различных классов в отношении предупреждения обострений ХОБЛ

Длительно действующие антихолинергические препараты по сравнению с длительно действующими β_2-агонистами

Среди существующих ДДАХП (тиотропий (ТИО), гликопирроний (ГЛИ), аклидиний и умеклидиний (УМ)) самой большой доказательной базой по влиянию на обострения ХОБЛ обладает тиотропий [1], который выпускается в ингаляционных устройствах двух видов – порошковый ингалятор Хандихалер и жидкостный ингалятор Респимат.

Влияние тиотропия на риск обострений ХОБЛ изучено в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), при этом одним из крупнейших является 4-летнее рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование UPLIFT, которое проводилось в 487 центрах 37 стран мира, в т. ч. в России. В указанное исследование были включены пациенты (n = 5 993) с ХОБЛ от средней до крайне тяжелой степени [20]. Впервые в этом исследовании больным разрешалось принимать все необходимые для лечения ХОБЛ препараты, кроме М-холинолитических. Показано, что при добавлении к обычной терапии тиотропия (в ингаляторе Хандихалер) риск клинически значимых обострений ХОБЛ на протяжении 4 лет уменьшается на 14 %, риск серьезных осложнений (сердечной недостаточности – на 41 %, инфаркта миокарда – на 29 %, дыхательной недостаточности – на 31 %), риск смерти от всех причин на протяжении 4 лет – на 13 %.

В 48-недельном исследовании (n = 3 991), проведенном в 336 центрах 31 страны, также доказано положительное влияние на риск обострений тиотропия в ингаляторе Респимат (5 мкг в сутки) у лиц с показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 60 $\%_{долж.}$ [21]; при этом риск обострений по сравнению с плацебо снижался на 31 %, риск госпитализаций вследствие обострений ХОБЛ – на 27 %.

Первое прямое сравнение ДДАХП с ДДБА по влиянию на частоту обострений проведено в двойном слепом с двойной плацебо-маскировкой исследовании POET (n = 7 736), где терапия тиотропием (Хандихалер) сопоставлялась с таковой ДДБА (салметерол) [22]. Исследование проводилось в течение 1 года; в него были включены пациенты со среднетяжелой – крайне тяжелой ХОБЛ, у которых отмечено хотя бы 1 среднетяжелое / тяжелое обострение за предыдущий год. Исходно 53 % больных получали иГКС. Первичной конечной точкой служило время до 1-го обострения, вторичные конечные точки включали время до 1-го тяжелого обострения, число пациентов с обострениями и общее число обострений. При терапии тиотропием время до 1-го обострения по сравнению с салметеролом увеличилось на 17 %, до 1-го тяжелого обострения – на 28 %. Кроме этого, при терапии тиотропием снижалась частота всех обострений на 11 %, частота тяжелых обострений – на 27 % в течение 1 года. Таким образом, тиотропий оказался значительно эффективней, чем салметерол в отношении всех конечных точек по обострениям.

В исследовании INVIGORATE сравнивались 2 бронходилататора с 24-часовой длительностью действия – тиотропий (Хандихалер) и ДДБА индакатерол (ИНД) 150 мкг через порошковый ингалятор Бризхалер [23]. В этом многоцентровом РКИ с двойной плацебо-маскировкой (n = 3 444) длительностью 1 год принимали участие лица с показателем $ОФВ_1$ 30–50 $\%_{долж.}$ и хотя бы 1 среднетяжелым / тяжелым обострением за предыдущий год. Сравнение частоты обострений было вторичной конечной точкой; при этом показано, что тиотропий эффективнее, чем ИНД предотвращает обострения: время до 1-го среднетяжелого / тяжелого обострения на протяжении 20 нед. было больше в группе ТИО (разница рисков – 26 %), а риск развития всех обострений был ниже на 29 %.

По результатам анализа Кохрановского систематического обзора [24], в котором сравнивалась терапия тиотропием и ДББА на большом клиническом материале, включающем 4 контролируемых РКИ с салметеролом (n = 8 936), формотеролом (1 РКИ; n = 431) и индакатеролом (2 РКИ; n = 2 856), показано следующее:

- частота обострений ХОБЛ при терапии ТИО оказалась на 14 % меньше, чем при применении ДДБА;
- число нежелательных явлений (НЯ) при применении ТИО оказалась на 12 % меньше, чем при назначении ДДБА;
- влияние на $ОФВ_1$ у ТИО и ДДБА не различается.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380

Таким образом, при приеме ДДАХП **достоверно уменьшается риск обострений – в большей степени, чем при терапии ДДБА. Внутри класса ДДАХП наибольшей доказательной базой по влиянию на обострения располагает тиотропий.**

ИГКС / ДДБА по сравнению с ДДАХП и комбинациями ДДАХП / ДДБА

В исследовании INSPIRE изучалось влияние салметерола / флутиказона пропионата (С / ФП) в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сутки (Мультидиск) (n = 658), в сравнении с ТИО 18 мкг в сутки (Хандихалер) (n = 665) на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (первичная конечная точка) в течение 2 лет [25]. В исследование были включены пациенты с тяжелой / крайне тяжелой ХОБЛ ($ОФВ_1$ < 50 $\%_{долж.}$) и обострениями ХОБЛ в анамнезе (как минимум 1 обострение за предшествующие 12 мес.), а также с одышкой ⩾ 2 балла по шкале mMRC. INSPIRE – единственное исследование, в котором проводилось прямое сравнение фиксированной комбинации С / ФП и ТИО.

Во время вводного периода (1 мес.) все пациенты получали преднизолон 30 мг в сутки и салметерол 50 мкг 2 раза в сутки. Не разрешалось использовать метилксантины, иГКС, ДДБА, сГКС, антилейкотриеновые препараты и интраназальные ГКС. Сальбутамол использовался в качестве препарата для купирования симптомов.

Частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ не различалась (p = 0,913) между группами больных, которые лечились С / ФП или ТИО (рис. 1). При этом ТИО достоверно лучше предупреждал обострения, при которых потребовалось назначение антибактериальной терапии, а комбинация иГКС / ДДБА – обострения, при которых назначались сГКС. В целом у 39 % пациентов в исследовании INSPIRE обострений не зарегистрировано. Доля больных с обострениями ХОБЛ, при которых потребовалась госпитализация, составила 16 % в группе С / ФП и 13 % – при терапии ТИО (p = 0,085).

Таким образом, терапия С / ФП и ТИО привела к одинаковому снижению частоты обострений ХОБЛ, но разными механизмами. ТИО продемонстрировал способность снижать частоту обострений в отсутствие прямой противовоспалительной активности (уровни интерлейкина-6, миелопероксидазы, С-реактивного белка в группах ТИО и плацебо статистически достоверно не различались) [26].

В исследовании FLAME [19] продемонстрировано превосходство комбинации ДДАХП / ДДБА (ГЛИ / ИНД) над комбинацией иГКС / ДДБА (С / ФП) по влиянию на обострения ХОБЛ различной тяжести.

В дальнейшем это же подтверждено по результатам Кохрановского метаанализа 11 РКИ (n = 9 839); при этом доказано достоверное превосходство ДДАХП / ДДБА над иГКС / ДДБА по снижению риска обострений ХОБЛ на 18 % (отношение шансов (ОШ) – 0,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,70–0,96; p = 0,01) [27].

Преимущество использования ДДАХП / ДДБА по сравнению с иГКС / ДДБА по снижению риска среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ подтверждается результатами других многоцентровых исследований, опубликованных в систематическом обзоре 23 РКИ (n = 20 185) (см. таблицу) [28].

В целом при использовании комбинации ДДАХП / ДДБА риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ ниже на 18 % по сравнению с иГКС / ДДБА, а частота НЯ – меньше на 6 % [28]. Кроме того, при использовании ДДАХП / ДДБА показан меньший (на 43 %) риск развития пневмонии по сравнению с лечением иГКС / ДДБА (ОШ – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,42–0,79; p = 0,0006) [27]. Продемонстрирован также более низкий (на 17 %) риск прекращения лече-

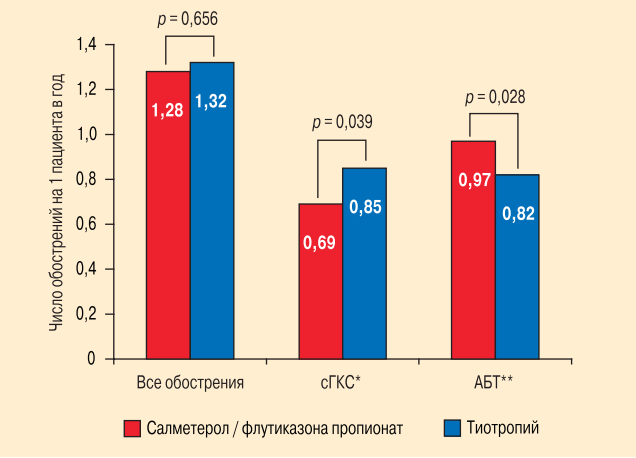


Рис. 1. Влияние тиотропия и салметерола / флутиказона пропионата на риск обострений хронической обструктивной болезни легких [26]
Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; АБТ – антибактериальная терапия; обострения, при которых потребовалось назначение: * – сГКС, ** – АБТ.

Figure 1. Effects of tiotropium and salmeterol/fluticasone on a risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [26]
Notes. Exacerbations of COPD with the need in; *, systemic glucocorticosteroids; **, antibacterial therapy.

Таблица
Влияние комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих β_2-агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2-агонистов на риск среднетяжелых и тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких [28]
Table
Effects of LAMA/LABA combinations and ICS/LABA combinations on the risk of moderate to severe exacerbations of COPD [28]

Исследование	ДДАХП / ДДБА, n	иГКС / ДДБА, n	ОШ (95%-ный ДИ)	Снижение риска обострений, %
[19]	1 651	1 656	0,84 (0,77–0,90)	16,0
[29]	372	369	0,69 (0,49–0,98)	31,0
В целом	2 023	2 026	0,82 (0,75–0,91)	18,0

Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2-агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

ния двойными бронходилататорами из-за серьезных НЯ по сравнению с иГКС / ДДБА (ОШ – 0,83; 95%-ный ДИ – 0,69–0,99) [28].

По результатам данного метаанализа установлено, что ДДАХП / ДДБА обеспечивают более высокую эффективность и безопасность по сравнению с иГКС / ДДБА у пациентов со стабильной ХОБЛ, в т. ч. по влиянию на риск обострений, при этом отмечен их потенциал в качестве терапии первой линии для этой группы больных.

Таким образом, **в отношении предупреждения обострений ХОБЛ комбинации иГКС / ДДБА не имеют преимуществ перед монотерапией ДДАХП (тиотропий) и уступают комбинациям ДДАХП / ДДБА.**

Комбинации ДДАХП / ДДБА по сравнению с тиотропием

Сегодня нет прямых сравнительных исследований по применению разных комбинаций ДДАХП / ДДБА в параллельных группах. Однако все новые препараты этого класса сравнивались с тиотропием, который в последние годы рассматривается в качестве «золотого стандарта» терапии ХОБЛ [1]. Поэтому только сравнительные исследования с тиотропием позволяют косвенно судить о преимуществах и недостатках отдельных комбинированных препаратов. Следует отметить, что в большинстве исследований комбинации ДДАХП / ДДБА сравнивались с тиотропием в виде порошкового ингалятора, и лишь в исследованиях комбинации тиотропий / олодатерол (ТИО / ОЛО) в качестве препарата сравнения применялся тиотропий Респимат.

Комбинации ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД в исследованиях продолжительностью 24–26 нед. обеспечивают умеренный (50–90 мл), но статистически значимый прирост минимального (предбронходилатационного) $ОФВ_1$ по сравнению с тиотропием [30– 32]. При сравнении комбинации умеклидиний / вилантерол (УМ / ВИЛ) с тиотропием через 24 нед. уровень $ОФВ_1$ оказался выше в группе УМ / ВИЛ, однако этот результат не был статистически достоверным [33]. Различия в уровне $ОФВ_1$ между гликопирронием / формотеролом (ГЛИ / ФОР) и тиотропием оказались незначительными (21 мл) и недостоверными [34].

ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД достоверно уменьшают выраженность одышки (по шкале динамического индекса одышки TDI) по сравнению с тиотропием [35–37]. В исследованиях УМ / ВИЛ, напротив, достоверного влияния комбинации на одышку по сравнению с монотерапией тиотропием не выявлено [33].

При назначении комбинации ТИО / ОЛО улучшается качество жизни больных ХОБЛ по сравнению с ТИО [35], при этом средние различия по SGRQ достигали 2,5 балла ($p < 0,05$). Сопоставимые результаты получены в сравнительных исследованиях ГЛИ / ИНД с ТИО [30, 32]. При сравнении ГЛИ / ФОР и ТИО [34] статистически значимых отличий не выявлено.

По данным исследования VIVACITO показано, что при терапии ТИО / ОЛО достоверно уменьшается гиперинфляция легких (остаточный объем и функциональная остаточная емкость) по сравнению с тиотропием [38]. В сходном по дизайну исследовании BRIGHT при терапии ГЛИ / ИНД эти показатели также снижались по сравнению с плацебо, но динамика по сравнению с тиотропием оказалась статистически недостоверной [39].

В ряде исследований оценивался риск развития обострений ХОБЛ при терапии тиотропием или комбинацией ДДАХП / ДДБА.

В исследовании SPARK (n = 2 224) изучалась частота обострений (легких, среднетяжелых и тяжелых) у больных ХОБЛ при терапии ГЛИ / ИНД, гликопирронием или тиотропием (назначался в незаслепленном режиме) на протяжении 64 нед. [30]. При этом не показано преимущества применения комбинации ГЛИ / ИНД по сравнению с ТИО по частоте среднетяжелых / тяжелых обострений (относительный риск (ОР) – 0,90; p = 0,096), а частота тяжелых обострений в группе ТИО оказалась даже численно меньше, чем в группе комбинации (статистически недостоверно).

В сравнительном исследовании SHINE [32] также не обнаружено преимуществ использования комбинации ГЛИ / ИНД по сравнению с монотерапией тиотропием по среднему числу обострений и числу тяжелых обострений за 24 нед. лечения (поскольку оценка обострений не входила в число конечных точек, то статистический анализ не проводился).

В 2 сравнительных исследованиях применения комбинации УМ / ВИЛ в сравнении с монотерапией умеклидинием и ТИО у больных ХОБЛ (n = 2 332) также не показано преимуществ комбинации по сравнению с ТИО по влиянию на риск обострений ХОБЛ (ОР – 1,1; p = 0,71 и ОР – 1,0; p = 1,0) [33].

Сравнение комбинации ТИО / ОЛО с тиотропием в отношении среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ проведено в исследовании DYNAGITO [40], которое подробно рассматривается в следующем разделе данной публикации. В этом исследовании в группе комбинированной терапии число обострений оказалось достоверно ниже, чем в группе тиотропия.

Таким образом, при терапии практически всеми комбинациями ДДАХП / ДДБА по сравнению с тиотропием достоверно увеличивается $ОФВ_1$. Улучшать качество жизни и уменьшать одышку по сравнению с ТИО способны только комбинации ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД, тогда как для других комбинаций влияние на симптомы и качество жизни по сравнению с тиотропием оказалось незначительным и недостоверным. Способность уменьшать гиперинфляцию легких у больных ХОБЛ по сравнению с монотерапией тиотропием доказана только для ТИО / ОЛО.

До появления результатов исследования DYNAGITO не доказано превосходства над тиотропием ни одной из комбинаций ДДАХП / ДДБА по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380

Что добавляет исследование DYNAGITO в парадигму лечения ХОБЛ?

В последние годы накоплен большой массив данных о влиянии различных ингаляционных препаратов на риск обострений ХОБЛ, в т. ч. возможных преимуществах в этом отношении комбинированной бронхорасширяющей терапии ДДАХП / ДДБА [19, 28, 30]. Однако при этом отсутствуют убедительные доказательства того, что какая-либо фармакотерапия имеет преимущество перед монотерапией тиотропием в рамках специально организованного двойного слепого РКИ, где основным критерием эффективности (первичной конечной точкой) служило бы количество среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [30, 32, 33].

В связи с этим особенно интересным представлялся вопрос: будет ли комбинация, включающая в качестве одного из компонентов именно тиотропий, иметь значимые отличия от монотерапии тиотропием? Другими словами, обусловит ли добавление к тиотропию олодатерола большую эффективность терапии по предотвращению среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ?

Для ответа на этот вопрос проведено исследование DYNAGITO – 52-недельное двойное слепое РКИ в параллельных группах с активным контролем, целью которого явилось изучение влияния комбинации ТИО / ОЛО на среднетяжелые и тяжелые обострения ХОБЛ по сравнению с тиотропием (оба препарата назначались в виде ингалятора Респимат) [40]. Этим исследованием завершилась глобальная программа клинических исследований ТИО / ОЛО под названием TOVITO, включавшая 8 исследований, направленных на изучение различных конечных точек.

Исходно в исследование были включены пациенты (n = 7 903) из 51 страны со всех континентов, 7 882 из которых были рандомизированы, 7 880 получали исследуемый препарат, что указывает на глобальную применимость данных для совокупности больных ХОБЛ. Самой большой оказалась популяция из России, что подчеркивает практическую значимость полученных результатов для нашей страны.

Особенности дизайна исследования DYNAGITO (критерии включения и исключения, отсутствие вводного (*run-in*) периода, разрешенная предшествующая терапия и терапия на протяжении исследования, отсутствие статистической коррекции и др.) увеличивают применимость его результатов к реальной клинической практике.

Критерии включения и исключения, будучи менее строгими, позволили включать больше пациентов, соответствующих реальной клинической практике, по сравнению с ранее проведенными исследованиями (INSPIRE, FLAME, SPARK и др.). В исследование DYNAGITO могли быть включены пациенты с серьезной сердечно-сосудистой патологией, т. к. кардиоваскулярными критериями исключения были только противопоказания к применению ТИО / ОЛО (инфаркт миокарда давностью < 6 мес. и жизнеугрожающие аритмии). В этом исследовании среди критериев включения отсутствовала нижняя граница $ОФВ_1$, в результате у ⅔ больных отмечена тяжелая бронхиальная обструкция ($ОФВ_1$ < 50 %$_{долж.}$). Также следует отметить, что в 88 % случаев исходно имелись выраженные симптомы (CAT ⩾ 10 баллов), а в 44 % – частые и / или тяжелые обострения (в исследованиях FLAME и SPARK таких пациентов было 19 и 22 % соответственно).

Отсутствие вводного (*run-in*) периода позволило избежать искажений результатов, свойственных ранее проводимым исследованиям. Когда препарат, использованный в *run-in*, является одним из исследуемых препаратов или препаратом того же класса, возможно возникновение систематической ошибки. Этот препарат будет находиться в лучшей ситуации, чем препарат сравнения, т. к. пациенты, не отвечающие на терапию, использованную в *run-in*, будут отсеяны до начала исследования.

В исследование включались пациенты, получающие практически любую исходную терапию (за исключением β_2-агонистов в пероральных и трансдермальных формах), в т. ч. иГКС и другие формы ГКС. Исходно 70 % пациентов принимали иГКС, а 92 % – 1 или 2 бронхолитических препарата длительного действия. Терапия иГКС продолжалась на протяжении всего исследования в виде отдельного ингалятора в добавление к изучаемой терапии.

Отсутствие статистической коррекции заключалось в том, что для анализа первичной конечной точки была выбрана негативная биноминальная модель, включающая категорию лечения и логарифм продолжительности. Модель не подразумевала ковариационного анализа. Все пациенты, получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата, включались в анализ безопасности, который был описательным по своей сути и не тестировал какой-либо гипотезы.

Продолжительность исследования составила 1 год, в нем приняли участие больные ХОБЛ (n = 7 880), у каждого из которых отмечено хотя бы 1 обострение за последний год, а у 44 % – частые (⩾ 2 раз в год) обострения.

По результатам исследования продемонстрировано достоверное снижение среднегодовой частоты среднетяжелых и тяжелых обострений в группе ТИО / ОЛО на 7 % по сравнению с ТИО (ОР – 0,93; 99%-ный ДИ – 0,85–1,02; p = 0,0498; в исследовании было запланировано достичь уровня значимости 1 %).

Показано также достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений, при которых требуется назначение сГКС, на 20 % (ОР – 0,80; 95%-ный ДИ – 0,68–0,94; p = 0,0068), а также обострений, при которых требуется назначение одновременно сГКС и АБП, – на 9 % (ОР – 0,91; 95%-ный ДИ – 0,83–1,00; p = 0,0447).

При лечении комбинацией ТИО / ОЛО большее число пациентов ответили на терапию клинически значимым улучшением по шкале CAT (ОР – 1,165; 95%-ный ДИ – 1,064–1,276; p < 0,001). Вероятно, лучшим клиническим эффектом комбинации объ-

ясняется также факт, что риск преждевременного выбывания из исследования в группе ТИО / ОЛО оказался меньше на 27 %, чем в группе ТИО (ОР – 0,73; 95%-ный ДИ – 0,65–0,82). Пациенты реже выбывали из группы ТИО / ОЛО из-за возникновения НЯ, ухудшения ХОБЛ или отсутствия эффективности.

В публикации указывается, что применение *post-hoc*-ковариационного анализа с использованием модели, аналогичной использованной в исследованиях FLAME, TRINITY и TRILOGY, в данном исследовании позволяет достичь более выраженного снижения частоты среднетяжелых / тяжелых обострений – на 11 % (ОР – 0,89; 95%-ный ДИ – 0,84–0,96; $p = 0,001$).

По результатам анализа данных по безопасности показано, что частота тяжелых НЯ, НЯ, связанных с приемом препарата, и серьезных НЯ не различалась между группами. При этом респираторные НЯ и НЯ, приводящие к выбыванию из исследования, встречались чаще в группе ТИО, чем в группе ТИО / ОЛО. При использовании комбинации ТИО / ОЛО повышения риска сердечно-сосудистых НЯ, включая инфаркт миокарда, не зафиксировано даже у лиц с ранее диагностированными заболеваниями сердца. Кроме того, смертность от всех причин (в запланированный период лечения + 21 день) достоверно не различаясь между группами, была численно ниже в группе ТИО / ОЛО, чем в группе ТИО (летальный исход отмечен в 105 и 121 случае соответственно; ОР – 0,88; 95%-ный ДИ – 0,68–1,15; $p = 0,35$).

В популяции пациентов исследования DYNAGITO, максимально приближенной к реальной клинической практике, группа комбинации ТИО / ОЛО не отличалась от группы ТИО по частоте и спектру НЯ, в т. ч. сердечно-сосудистых, а количество респираторных НЯ и НЯ, приводящих к выбыванию из исследования, было численно ниже.

Таким образом, Совет экспертов заключает, что **крупномасштабное исследование DYNAGITO существенно дополняет современную доказательную базу о роли ингаляционной терапии в предотвращении обострений ХОБЛ.**

Впервые показано преимущество комбинации ДДАХП / ДДБА перед тиотропием по влиянию на риск клинически значимых обострений ХОБЛ. При терапии комбинацией ТИО / ОЛО среднегодовая частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ достоверно меньше, чем в группе ТИО. Различия в пользу комбинации ТИО / ОЛО более выражены в отношении обострений, потребовавших назначения только сГКС и одновременно – сГКС и АБП.

Более значительное облегчение симптомов и отсутствие повышения рисков НЯ по сравнению с группой ТИО обеспечили лучшую приверженность терапии комбинацией ТИО / ОЛО. Сочетание высокой эффективности в отношении симптомов и безопасности стимулируют пациентов к регулярной терапии комбинацией ТИО / ОЛО, что может способствовать дополнительному снижению риска обострений.

Стратегия профилактики обострений ХОБЛ согласно российским рекомендациям

Огромной проблемой на сегодня является недостаточная или неправильно подобранная терапия при ХОБЛ. Согласно результатам недавно проведенного российского исследования SUPPORT, большинство пациентов с ХОБЛ в реальной практике получают только короткодействующие бронходилататоры – 51 % больных в группе GOLD B и 24 % – в группе GOLD D (рис. 2) [4]. В то же время лишь 12,8 % пациентов из группы GOLD B получают бронходилататоры длительного действия в режиме монотерапии и 3,2 % – сочетание ДДАХП и ДДБА. С другой стороны, иГКС назначаются необоснованно часто: в группе GOLD B их получает каждый 3-й. Таким образом, **клиническая практика терапии ХОБЛ в России характеризуется поздним назначением пролонгированных бронходилататоров, а также избыточным и необоснованным применением иГКС**.

Согласно российскому алгоритму терапии ХОБЛ [41, 42], при старте терапии выбор препарата производится только в зависимости от выраженности симптомов у больного (рис. 3). Выраженность бронхиальной обструкции и частота обострений до терапии не оказывают влияния на выбор терапии на данном этапе, при этом пациентам с выраженными симптомами в качестве стартовой терапии назначается комбинация ДДАХП / ДДБА, а при невыраженной симптоматике – 1 бронходилататор длительного действия. При выборе монотерапии следует учитывать, что прием ДДАХП (тиотропий) более эффективно предупреждает обострения ХОБЛ по сравнению с ДДБА [22, 23].

При сохранении частых обострений на фоне лечения эскалация терапии зависит от особенностей

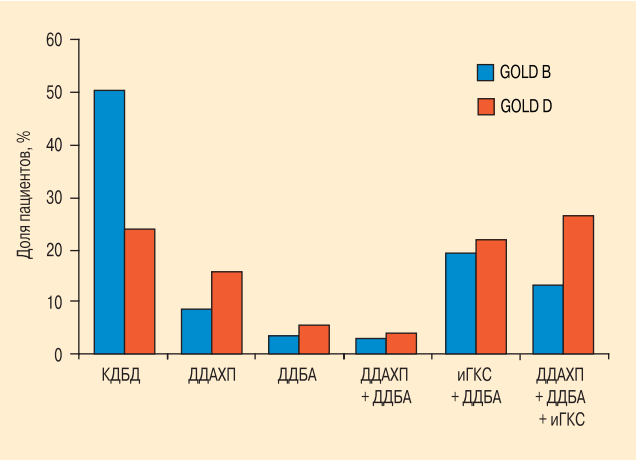


Рис. 2. Медикаментозная терапия лиц с хронической обструктивной болезнью легких групп GOLD B и D в российском исследовании SUPPORT [4]

Примечание: GOLD (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких; КДБД – короткодействующие бронходилататоры; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2-агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 2. Pharmacological therapy in COPD groups B and C patients in the SUPPORT study (Russia)[4]

Пульмонология. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380

обострений. В большинстве случаев (при инфекционных обострениях) при увеличении объема терапии назначения иГКС не требуется, поскольку бронходилататоры длительного действия (тиотропий) не уступают иГКС / ДДБА и даже превосходят последние по влиянию на инфекционные обострения [25], а комбинации ДДАХП / ДДБА обладают преимуществом перед иГКС / ДДБА [19].

Механизм снижения риска обострений ХОБЛ при терапии бронходилататорами длительного действия может быть связан с их воздействием на легочную гиперинфляцию, стабилизацию дыхательных путей, секрецию и клиренс мокроты (особенно при использовании ДДАХП), или просто с повышением функционального резерва. Примечательно, что достоверное снижение частоты обострений ХОБЛ (на 30 %) наблюдается и после хирургической редукции объема легких [43], т. е. вмешательства, не обладающие прямым противовоспалительным действием, могут предупреждать обострения только за счет положительных изменений биомеханики дыхания [44].

Значимость исследования DYNAGITO для клинической практики терапии ХОБЛ в России состоит в том, что по его результатам впервые доказано преимущество комбинации ДДАХП / ДДБА (ТИО / ОЛО) перед тиотропием по предотвращению клинически значимых обострений ХОБЛ [34]. Важно подчеркнуть, что при терапии комбинацией ТИО / ОЛО это клинически важное преимущество достигнуто без увеличения риска НЯ, в т. ч. сердечно-сосудистых.

Рис. 3. Алгоритм терапии хронической обструктивной болезни легких [41, 42]. Рекомендации РРО
Примечание: * – преимущественно неинфекционные обострения (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильным типом воспаления); НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; CAT (COPD *Assessment Test*) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2-агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.
Figure 3. An algorithm of treatment of chronic obstructive pulmonary disease [41, 42]
Notes. *, Predominantly non-infectious exacerbations (in patients with comorbid bronchial asthma or eosinophilic type of inflammation).

При сохранении у больных частых неинфекционных обострений (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильном типе воспаления), согласно алгоритму, к терапии бронходилататорами длительного действия могут быть добавлены иГКС (см. рис. 3). К числу чувствительных к иГКС подгрупп / фенотипов ХОБЛ могут быть отнесены пациенты с частыми обострениями, сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ, а также больные с повышенным содержанием эозинофилов в мокроте или крови [45, 46]. Безусловно, в определении перечисленных фенотипов по-прежнему есть много сложностей: например, далеко не все частые обострения (особенно вызванные бактериальной инфекцией) требуют терапии иГКС; у ряда пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ могут быть такие изменения дыхательных путей (ремоделирование и нейтрофильное воспаление), при которых иГКС неэффективны; наконец, нет точных и универсальных критериев эозинофилии мокроты и крови (чаще всего приводятся следующие пороговые значения: ⩾ 3 % – для мокроты и ⩾ 300 клеток в 1 мкл – для крови) [47, 48].

С учетом риска НЯ, которыми сопровождается терапия иГКС, и частого необоснованного назначения этих препаратов больным ХОБЛ, у ряда пациентов иГКС могут быть отменены (рис. 3) с обязательным назначением (продолжением) терапии комбинацией ДДАХП / ДДБА [49, 48]. В настоящее время экспертами РРО разрабатываются рекомендации по отмене иГКС у больных ХОБЛ.

Таким образом, обострения оказывают кардинальное влияние на жизнь и статус здоровья у пациентов с ХОБЛ. Для улучшения качества терапии необходим поиск более целенаправленных (таргетных) фармакологических способов профилактики обострений, даже с учетом уже доступных препаратов.

Эффективная бронходилатационная терапия (ДДАХП или комбинация ДДАХП / ДДБА), обеспечивающая одновременное облегчение одышки и профилактику обострений, должна назначаться всем пациентам с ХОБЛ, а дальнейшая эскалация терапии у больных с частыми обострениями должна быть индивидуальной в зависимости от особенностей клинической картины и причин обострений.

Современный российский алгоритм медикаментозной терапии ХОБЛ в целом соответствует данным клинических исследований по обострениям, т. к. главным критерием выбора терапии на начальном этапе служит выраженность симптомов, а эскалация терапии зависит от частоты и типа обострений на фоне лечения. По мере появления и анализа новых клинических данных алгоритм будет совершенствоваться в направлении индивидуализации терапии при частых обострениях и уточнения показаний к назначению и отмене иГКС.

Заключение Совета экспертов

1. Значение обострений ХОБЛ для течения и прогноза заболевания зависит от их тяжести. Клинически значимыми являются среднетяжелые и тяжелые обострения, требующие существенного изменения терапии и / или госпитализации. Эти же обострения поддаются более адекватной оценке, в отличие от легких обострений, критерии которых определены хуже и более вариабельны.
2. К категории пациентов, имеющих стабильно частые (и / или тяжелые) обострения на протяжении ⩾ 2 лет подряд, относится сравнительно небольшое число больных, которое уменьшается по мере внедрения более эффективной терапии.
3. Клинические исследования, посвященные влиянию ингаляционной терапии на риск обострений ХОБЛ, существенно различались между собой по важным параметрам (селекция пациентов по тяжести, частота обострений, исходная терапия, лечение во вводном периоде, тяжесть оцениваемых обострений, длительность наблюдения, особенности статистического анализа).
4. Выборка пациентов в большинстве исследований не вполне отражает их характеристики в реальной клинической практике (критериям включения соответствуют всего около 3–5 % из общей популяции больных ХОБЛ). Помимо этого, влияние терапии на риск обострений изучается у пациентов без частых обострений, поэтому наблюдаемые в исследованиях различия имеют малое клиническое значение.
5. ДДАХП достоверно уменьшают риск обострений в большей степени, чем ДДБА. Внутри класса ДДАХП наибольшей доказательной базой по влиянию на обострения располагает тиотропий.
6. Комбинации иГКС / ДДБА не имеют преимуществ перед монотерапией ДДАХП (тиотропием) и уступают комбинациям ДДАХП / ДДБА.
7. В ряде исследований изучалось влияние на риск обострений комбинаций ДДАХП / ДДБА в сравнении с тиотропием. До настоящего времени ни одна из комбинаций ДДАХП / ДДБА не доказала превосходства над тиотропием по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений.
8. Крупномасштабное исследование DYNAGITO, в котором изучалось влияние комбинации тиотропий / олодатерол на риск обострений в сравнении с тиотропием, существенно дополняет современную доказательную базу о роли ингаляционной терапии в предотвращении обострений ХОБЛ.
9. Особенности дизайна исследования DYNAGITO (критерии включения и исключения, отсутствие вводного (*run-in*) периода, разрешенная предшествующая терапия и терапия на протяжении исследования, отсутствие статистической коррекции и др.) увеличивают применимость его результатов к реальной клинической практике.
10. В исследовании DYNAGITO впервые было показано преимущество комбинации ДДАХП / ДДБА перед тиотропием по влиянию на риск клинически значимых обострений ХОБЛ. При терапии комбинацией тиотропий / олодатерол среднегодовая частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ достоверно меньше, чем в группе пациентов, получавших тиотропий. Различия в пользу комбинации тиотропий / олодатерол более выражены в отношении обострений, потребовавших назначения только сГКС, и одновременно сГКС и АБП.
11. В популяции пациентов исследования DYNAGITO, максимально приближенной к реальной клинической практике, группа комбинации тиотропий / олодатерол не отличалась от группы тиотропия по частоте и спектру НЯ, в т. ч. сердечно-сосудистых, а количество респираторных НЯ и НЯ, приводящих к выбыванию из исследования, было численно ниже.
12. В исследовании DYNAGITO более значительное облегчение симптомов и отсутствие повышения рисков НЯ по сравнению с группой тиотропия обеспечили лучшую приверженность терапии комбинацией тиотропий / олодатерол. Сочетание высокой эффективности в отношении симптомов и безопасности стимулируют пациентов к регулярной терапии комбинацией тиотропий / олодатерол, что может способствовать дополнительному снижению риска обострений.
13. Клиническая практика терапии ХОБЛ в России характеризуется поздним назначением пролонгированных бронходилататоров, избыточным и необоснованным применением иГКС.
14. Эффективная бронходилатационная терапия (ДДАХП или комбинация ДДАХП / ДДБА), обеспечивающая одновременное облегчение одышки и профилактику обострений, должна быть назначена всем пациентам с ХОБЛ, а дальнейшая эскалация терапии у пациента с частыми обострениями должна быть индивидуальной, в зависимости от особенностей клинической картины и причин обострений.
15. Современный российский алгоритм медикаментозной терапии ХОБЛ в целом соответствует данным клинических исследований по обострениям, т. к. главным критерием выбора терапии на начальном этапе служит выраженность симптомов, а эскалация терапии зависит от частоты и типа обострений на фоне лечения. По мере появления и анализа новых клинических данных алгоритм будет совершенствоваться в направлении индивидуализации терапии при частых обострениях и уточнения показаний к назначению и отмене иГКС.

Пульмонология. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380

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 author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература / References

1. GOLD 2018. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2018 Report. Available at: *https://goldcopd.org* [Accessed June 4, 2018].
2. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003; 124 (2): 459–467. DOI: 10.1378/chest.124.2.459.
3. Buhl R., Criée C.P., Kardos P. et al. A year in the life of German patients with COPD: the DACCORD observational study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon.* Dis. 2016; 11 (1): 1639–1646. DOI: 10.2147/COPD.S112110.
4. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravitlles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
5. Hurst J., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
6. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007; 370 (9589): 786–796. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8.
7. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 2007; 29 (6): 1224–1238. DOI: 0.1183/09031936.00109906.
8. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164 (9): 1618–1623. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.2105011.
9. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 193 (9): 965–974. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
10. Couillard S., Larivee P., Courteau J., Vanasse A. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions. *Chest*. 2017; 151 (2): 366–373. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.003.
11. Miravitlles M., D'Urzo A., Singh D., Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 112. DOI: 10.1186/s12931-016-0425-5.
12. Miravitlles M., Calle M., Soler-Cataluña J.J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch. Bronconeumol*. 2012; 48 (3): 86–98. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.10.007.
13. Calverley P., Pauwels R., Löfdahl C.G. et al. Relationship between respiratory symptoms and medical treatment in exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (3): 406–413. DOI: 10.1183/09031936.05.00143404.
14. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J*. 2008; 31 (2): 416–469. DOI: 10.1183/09031936.00099306.
15. Rennard S., Leidy N.K. Definition and severity of COPD exacerbations. In: Wedzicha W., Martinez F., eds. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). New York: Informa Healthcare; 2009.
16. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
17. Suissa S. Run-in bias in randomised trials: the case of COPD medications. *Eur. Respir. J*. 2017; 22; 49 (6): pii: 1700361. DOI: 10.1183/13993003.00361-2017.
18. Halpin D.M., Kerkhof M., Soriano J.B. et al. Eligibility of real-life patients with COPD for inclusion in trials of inhaled long-acting bronchodilator therapy. *Respir. Res*. 2016; 17 (1): 120. DOI: 10.1186/s12931-016-0433-5.
19. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med*. 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
20. Taskin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Eng. J. Med*. 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
21. Bateman E.D., Tashkin D., Siafatas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir. Med*. 2010; 104 (10): 1460–1472. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.004.
22. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus Salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364 (12): 1093–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa1008378.
23. Decramer L., Chapman J.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir. Med*. 2013; 1 (7): 524–533. DOI: 0.1016/S2213-2600(13)70158-9.
24. Chong J., Karner C., Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.
25. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
26. Powrie D.J., Wilkinson T.M.A., Donaldson G.C. et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur. Respir. J*. 2007; 30 (3): 472–478. DOI: 10.1183/09031936.00023907.
27. Horita N., Goto A., Shibata Y. et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (2): CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.
28. Rodrigo G., Price D., Anzueto A. et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 907–922. DOI: 10.2147/COPD.S130482.

29. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; (10): 1015–1026. DOI: 10.2147/COPD.S84436.
30. Wedzicha J.A., Decramer M., L. Ticker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.*, 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
31. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
32. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
33. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (6): 472–486. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7.
34. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T. et al. Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in patients with COPD. *Chest.* 2017; 151 (2): 340–357. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.028.
35. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109 (10): 1312–1319. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
36. 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): 1599–609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
37. 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.
38. 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. Pharm. Ther.* 2015; 32: 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
39. 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.
40. Calverley P.M.A., Anzueto A.R., Carter K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 337–344. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30102-4.
41. 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 / 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. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
42. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. 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.
43. Washko G.R., Fan V.S., Ramsey S.D. et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (2): 164–169. DOI: 10.1164/rccm.200708-1194OC.
44. 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.
45. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 92–100. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00092.
46. Ernst P., Saad N., Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (2): 525–537. DOI: 10.1183/09031936.00128914.
47. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2535–2548. DOI: 10.2147/COPD.S93321.
48. 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.
49. 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.

Поступила 05.06.18
Received June 05, 2018

Наталья Григорьевна Астафьева. К 75-летию со дня рождения

Natalya G. Astafyeva. To the 75th anniversary

5 июля 2018 г. блестящий педагог и ученый, замечательный врач аллерголог-иммунолог, председатель регионального отделения Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), член Российского респираторного общества (РРО), председатель Саратовского регионального отделения РРО, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации профессор Наталья Григорьевна Астафьева отметила юбилей.

В 1960 г. Наталья Григорьевна поступила в Саратовский медицинский институт, по его окончании с отличием в 1966 г. поступила в аспирантуру при кафедре патологической физиологии того же вуза. В 1970 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а в 1989 г. – доктора медицинских наук; в 1991 г. Наталье Григорьевне присвоено ученое звание профессора.

Научная деятельность Н.Г.Астафьевой плодотворна и многогранна, охватывает весь спектр междисциплинарных проблем респираторной аллергологии и иммунологии. Внимание Н.Г.Астафьевой как ученого сосредоточено на изучении медико-социальных и экономических аспектов респираторных аллергических заболеваний. Теоретические и практические положения ее исследований использованы при выполнении государственной программы «Здоровье населения России», программы Всемирной организации здравоохранения GARD, легли в основу Национальной программы «Бронхиальная астма. Стратегия лечения и профилактики», Национальной программы по стратегии лечения и профилактике бронхиальной астмы (БА) у детей и др.

Разработанные Н.Г.Астафьевой болезнь-специфические вопросники для дифференциальной диагностики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких используются в разных регионах России.

Опытный педагог, Н.Г.Астафьева занимается разработкой образовательных программ нового поколения по клинической иммунологии и аллергологии с учетом основных потребностей, компетенций и практических навыков. Учебная программа, предложенная коллективом кафедры, возглавляемой Н.Г.Астафьевой, прошла экспертизу и рекомендована к использованию в образовательном процессе в медицинских вузах России.

По инициативе возглавляемой Н.Г.Астафьевой кафедры проведены ключевые мероприятия, в т. ч. с участием Министерства образования РФ и преподавателей медицинских вузов с *online*-трансляцией на регионы, позволившие оптимизировать новые образовательные стандарты и осуществить преподавание всех дисциплин по направлению «Клиническая иммунология и аллергология» в рамках единой кафедры.

Н.Г.Астафьева является заместителем председателя Учебно-методической комиссии по иммунологии и аллергологии учебно-методического объединения Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России), членом профильной комиссии по клинической иммунологии и аллергологии Минздрава России, экспертом образовательных программ непрерывного медицинского образования; ее влияние на процесс образования врачей, работу научных обществ, организацию регулярных семинаров и лекций, дискуссий за круглым столом, школ с международным участием трудно переоценить.

Результативность образовательного потенциала учебных изданий и монографий, подготовленных Н.Г.Астафьевой в соавторстве с сотрудниками кафедры, подтверждена дипломами и наградами. Книга «Современные тенденции в фармакотерапии

атопической астмы» получила диплом 27-й Международной Московской книжной выставки-ярмарки и золотую медаль Парижского книжного салона – награду Европейского научного и промышленного консорциума. Книга «Гетерогенная бронхиальная астма: как лечить, чему учить» представлена на книжных салонах-выставках в России, Германии, Великобритании, включена в каталоги приоритетных изданий выставок. Только за последние 5 лет Н.Г.Астафьевой опубликованы 6 учебных пособий и руководств, одобренных российскими научными обществами. Будучи «генератором и проводником» авангардных идей, Н.Г.Астафьева развивает цифровые технологии и методы эффективного использования IT-технологий в учебном процессе.

Наталья Григорьевна является автором более 470 научных работ, 3 изобретений, 14 монографий, ее научные идеи получили развитие в работах учеников; под ее руководством выполнены и защищены 28 диссертаций, в т. ч. 2 докторские.

Совместно с преподавателями Университета в Лидсе (Великобритания) Н.Г.Астафьевой проведена и внедрена оценка влияния взаимного обучения / педагогического оценивания. При непосредственном участии Н.Г.Астафьевой изданы, внедрены в практику и стали широко востребованными Федеральные клинические рекомендации «Аллергология» (2013); программы «РАДАР» (аллергический ринит) (2015); «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017); «ПРИМА» (иммуномодулирующая терапия) (2016 / 2018) и др.

За заслуги и достижения в области развития образования в России и лекторское мастерство Н.Г.Астафьевой вручены нагрудный знак «Золотая кафедра России», почетная награда Российского респираторного общества «За вклад в развитие пульмонологии», нагрудный знак «Медаль В.И.Разумовского – за заслуги перед СГМУ», благодарности Национального конгресса «Человек и лекарство». Наталья Григорьевна является победителем профессионального конкурса для преподавателей, доцентов, профессоров высших учебных заведений в Саратовской области (2017).

Таланты Натальи Григорьевны не исчерпываются заслугами в области образования. С ее именем связано развитие аллергологии и иммунологии как фундаментальной и клинической дисциплины. При участии Н.Г.Астафьевой создан первый в Саратове аллергологический кабинет, который впоследствии трансформировался в аллергологический центр, ставший одним из крупнейших в России, приоритетом которого становится решение проблем диагностики, лечения и профилактики грибковой и пыльцевой аллергии.

Особые образ мыслей, способности и знания, основанные на высочайшем профессионализме, позволяют Наталье Григорьевне быть не только ученым, но и вдумчивым, внимательным врачом, оказывающим высококвалифицированную помощь сотням пациентов.

При самом активном участии профессора Н.Г.Астафьевой формируются и развиваются не только новое направление – аллергопульмонология, но и программы профилактики и лечения пациентов с ринитами, БА, хронической обструктивной болезнью легких, включая программы борьбы с табакокурением.

Н.Г.Астафьева – общепризнанный авторитет в научном сообществе, она является неизменным участником всех важнейших не только российских, но и международных мероприятий.

Нестандартность мышления, легкость изложения материала в сочетании с глубокой эрудицией по различным вопросам медицины, умение увлечь слушателей привлекают большое число участников на мастер-классы и школы, проводимые в разных городах нашей страны и ближнего зарубежья, география которых чрезвычайно широка.

Наталья Григорьевна является членом редакционных коллегий журналов «Педиатрическая фармакология», «Российский аллергологический журнал», «Лечащий врач» и др.; членом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, Европейского респираторного общества, исполкома РААКИ, членом-корреспондентом Международной академии наук высшей школы, Российской академии естествознания.

Н.Г.Астафьева награждена знаком «Отличнику здравоохранения», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, в 2003 г. ей присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации». Накануне нынешнего юбилея за заслуги в области здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу Наталье Григорьевне вручена Почетная грамота Президента Российской Федерации.

Поздравляя Наталью Григорьевну с юбилеем, мы, ее ученики, гордимся, что нам посчастливилось учиться и работать с таким талантливым человеком. Это замечательный руководитель, с которым можно свободно обсуждать любые проблемы. От всей души желаем Наталье Григорьевне крепкого здоровья, новых жизненных сил и дальнейших профессиональных успехов!

Члены редакционной коллегии, редакционного совета и сотрудники редакции журнала «Пульмонология» присоединяются к поздравлениям с юбилеем и желают Наталье Григорьевне крепкого здоровья, благополучия, достижения всех поставленных целей!

Пульмонология. 2018; 28 (3): 381–382. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-381-382

ГИАНЕБ®

ГИАНЕБ® – ИННОВАЦИОННАЯ МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

- Показан для ускорения отхождения вязкого секрета (мокроты) в дыхательных путях, особенно пациентам с муковисцидозом и бронхоэктазами[1]
- Уменьшает вязкость мокроты[2,3]
- Улучшает функцию легких[2]
- Снижает частоту обострений[4]
- Хорошо переносится[3]
- Входит в национальные рекомендации по лечению муковисцидоза[5]

На правах рекламы

Состав:

Гипертонический солевой р-р 7% NaCl
и 0,1% гиалуронат натрия

1.Инструкция по применению изделия медицинского назначения.2.Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, et al. A Controlled Trial of Long-Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis N Engl J Med 2006;354:229-40. 3. Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, Di Pasqua A, Ferri P et al. Hyaluronic Acid Improves "Pleasantness" and Tolerability of Nebulized Hypertonic Saline in a Cohort of Patients with Cystic Fibrosis. Adv Ther 2010;27(11):870-8.* 4. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fi brosis with hypertonic saline. N Engl J Med. 2006;354(3):241-50. 5. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел муколитическая терапия», Москва 2016.

HYAN-01-08-17-RUS

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Кьези Фармасьютикалс»
г. Москва, 127015, ул. Вятская, д. 27, стр. 13 - БЦ «Фактория»
Тел.: +7 495 967 12 12 - Факс: +7 495 967 12 11
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ПРЕЖДЕ ЧЕМ НАЗНАЧИТЬ ПРЕПАРАТ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Симбикорт®
будесонид/формотерол

БЫСТРО.
ПРОСТО.
ПРОВЕРЕНО.

AstraZeneca

СИМБИКОРТ®

ЖИВИ АКТИВНО, ДЫШИ СВОБОДНО

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
СИМБИКОРТ® ТУРБУХАЛЕР® (Symbicort Turbuhaler)

Регистрационный номер: П N013167/01. Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный. Показания к применению: бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в качестве симптоматической терапии у пациентов с ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами. Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе, детский возраст до 6-ти лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма), грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахиаритмия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала). Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. А. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе отдельный ингалятор с бета2-адреностимулятором короткого действия для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1 - 2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1 - 2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза: 1 - 2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором длительного действия. В. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые и подростки (12 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером, или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети до 12 лет: Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол главным образом выводятся при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедление скорости выведения препарата. Дети до 6 лет: Симбикорт Турбухалер не рекомендован детям до 6 лет. Побочное действие[1]: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для 2-адреномиметиков нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. 1 - Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, улица Беговая дом 3. стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.
Дата утверждения – 31.03.2017.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированный) с учетом изменений №1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. Регистрационное удостоверение П N013167/01 от 28.09.2011 г. (переоформлено 21.12.2017).
2. Сервис Национального института Здоровья США [Электронный ресурс], 10 января 2018г. URL https:// clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Symbicort&pg=9.
3. Интересные факты об ингаляторе Turbuhaler // Информационный портал АстраЗенека Латвия [Электронный ресурс], 10 января 2018г. URL: http://www.turbuhaler.lv/interesanti fakti/?lang=ru.

Дополнительная информация предоставляется по требованию.
ООО «АстраЗенека Фарма сьютикалз». Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

SYM_RU-3546_15012018

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ