



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

В текущем номере журнала с разных позиций рассматриваются многочисленные аспекты терапии заболеваний респираторного тракта.

Передовая статья *О.И.Савушкиной и соавт.* «Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности» посвящена актуальному в практическом отношении вопросу — выявлению обструктивных нарушений легкой степени выраженности, что является особенно важным для своевременной диагностики заболевания. Показано, что обструкция легкой степени выраженности у пациентов с различной бронхолегочной патологией в 2 раза чаще выявляется при использовании метода импульсной осциллометрии по сравнению со стандартным спирометрическим исследованием.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) представляет собой частое осложнение легочных заболеваний и характеризуется высокой летальностью. При терапии ОРДС важное значение придается методикам искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В клинических рекомендациях Американского торакального общества, Европейского общества интенсивной терапии и Общества критических состояний в медицине по использованию ИВЛ у пациентов с ОРДС (2017) собрана доказательная информация об использовании отдельных видов вентиляционной коррекции при ОРДС. Всем больным с ОРДС настоятельно рекомендуется проведение ИВЛ с низкими дыхательными объемами и низким инспираторным давлением, а пациентам с тяжелым ОРДС — принимать prone-положение тела в течение > 12 ч в сутки. Однако для большинства рекомендаций отмечается средняя уверенность в оценке результата, что сохраняет важность индивидуального подхода к выбору лечения.

Статья *Зырянова С.К., Затолочной К.Э., Асецкой И.Л.* «Проблема взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов: анализ информации о нежелательных реакциях из федеральной базы данных спонтанных сообщений» посвящена важному с практической точки зрения вопросу — проблеме оценки развития нежелательных реакций, вызванных заменой ингаляционных лекарственных препаратов (ИЛП) в рамках одного международного непатентованного наименования на основании результатов анализа спонтанных сообщений, взятых из федеральной базы данных. По данным анализа сообщений отмечено, что наиболее часто встречались материалы о развитии нежелательных реакций или неэффективности терапии при замене оригинального препарата ипратропия бромид + фенотерол на воспроизведенный, при этом преобладали случаи, связанные с заменой ИЛП у пожилых пациентов, а наибольший совокупный удельный вес составили сведения о нарушениях со стороны дыхательной системы.

В лекции *И.В.Лещенко и соавт.* «Актуальные вопросы дифференциальной диагностики острого кашля у детей и взрослых» рассматриваются актуальные вопросы эпидемиологии острого кашля у амбулаторных пациентов, в т. ч. детского возраста, классификация и характеристика кашля при различных заболеваниях, а также принципы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся кашлем. Особо отмечена важность поиска признаков серьезной патологии — т. н. «красных флагов», при наличии которых требуется расширенное обследование.

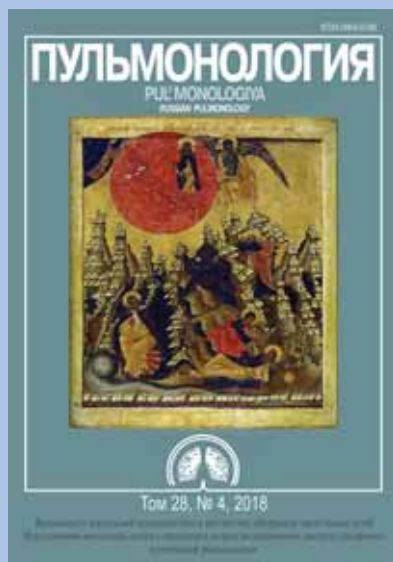
Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является хроническим, неуклонно прогрессирующим заболеванием легких неизвестной этиологии с негативным прогнозом. При этом серьезным событием с очень высоким риском летального исхода является обострение ИЛФ. В обзоре *С.Н.Авдеева* «Обострение идиопатического легочного фиброза» подробно рассматриваются эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, вопросы лечения и профилактики данного заболевания. Особо отмечено, что важной задачей клиницистов является не только решение проблем ранней диагностики обострений, но и выявление пациентов с высоким риском их развития.

Патогенез острых и обострений хронических заболеваний легких объединяет нарушение работы мукоцилиарного клиренса, призванного обеспечивать механическую и противомикробную защиту органов дыхания от воздействия внешней среды. В обзоре *В.А.Капустиной и С.И.Овчаренко* «Антибактериальная ингаляционная терапия тиамфеникола глицинатом ацетилцистеината в пульмонологической практике» описываются свойства и показания к применению тиамфеникола глицинат ацетилцистеината — комбинированного препарата для ингаляционного применения, сочетающего в себе муколитический и антибактериальный эффекты. Приводятся данные литературы, подтверждающие эффективность применения препарата при лечении заболеваний верхних (острый и хронический риносинусит, средний отит, тонзиллит) и нижних (острый бронхит, обострения слизисто-гнойного и гнойного хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких) дыхательных путей как у взрослых, так и у детей.

Надеемся, что публикации окажут существенную помощь специалистам в их рутинной практике.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Огненное восхождение Илии Пророка.
XVII век.
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, офис 657,
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 – Чучвер Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Солдатова Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 28.09.2018
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

- Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., Крюков Е.В., Зайцев А.А.**
Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности391

Клинические рекомендации

- Искусственная вентиляция легких у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Официальные клинические рекомендации Американского торакального общества, Европейского общества интенсивной терапии и Общества критических состояний в медицине399

Оригинальные исследования

- Авдеев С.Н., Белевский А.С., Ежов А.В., Костина Н.Э., Баздырев Е.Д., Аргунова А.Н., Ванькова Е.И., Нильк Р.Я., Петраковская В.А., Изюмова Г.В.**
Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования CLOUD411

- Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Асеева И.Л.**
Проблема взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов: анализ информации о нежелательных реакциях из федеральной базы данных спонтанных сообщений424

- Жукова О.В., Руина О.В., Кононова С.В.**
Фармакоэпидемиологический DDD-, DU90%-анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в условиях стационаров федерального и муниципального подчинения430

- Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Ашерова И.К., Орлов А.В., Степаненко Т.А., Симонова О.И., Бойцова Е.В., Шерман В.Д., Горинова Ю.В., Мухина М.А., Мещенкова Н.В.**
Ингаляция комбинированного препарата 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты в составе комплексной терапии больных муковисцидозом: результаты российского наблюдательного исследования436

- Со А.К., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В., Чучалин А.Г.**
Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких446

- Болотова Е.В., Дудникова А.В., Являнская В.В.**
Особенности исследования состава тела у больных хронической обструктивной болезнью легких453

Лекции

- Лещенко И.В., Царькова С.А., Жеребцов А.Д.**
Актуальные вопросы дифференциальной диагностики острого кашля у детей и взрослых461

Обзоры

- Авдеев С.Н.**
Обострение идиопатического легочного фиброза469

- Капустина В.А., Овчаренко С.И.**
Антибактериальная ингаляционная терапия тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом в пульмонологической практике483

Заметки из практики

- Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Зайцева А.С., Дегтярева С.А., Дмитриева Л.И., Евгущенко Г.В., Лепеха Л.Н.**
Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение)490

- Ковальский Г.Б., Ариэль Б.М., Волчков В.А., Данилова И.А., Полищев А.Г.**
К вопросу дифференциальной диагностики ANCA-позитивного генерализованного саркоидоза и ANCA-ассоциированного полиангиита496

Хроника. Информация

- Чучалин А.Г.**
Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.)503

Contents

Editorial

- Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu., Kryukov E.V., Zaytsev A.A.*
A role of impulse oscillometry for diagnosis of mild bronchial obstruction391

Clinical guidelines

- Mechanical Ventilation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome.
An Official Clinical Guideline of American Thoracic Society/European Society
of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine399

Original studies

- Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Ezhov A.V., Kostina N.E., Bazdyrev E.D., Argunova A.N.,
Van'kova E.I., Nil'k R.Ya., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V.*
Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and approaches to treatment
of acute exacerbations of COPD in Russian Federation: results of non-interventional
study CLOUD411

- Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Asetskeya I.L.*
A problem of inhaled drug substitutions: an analysis of data from Russian database
on adverse events424

- Zhukova O.V., Ruina O.V., Kononova S.V.*
Pharmacoeconomic analysis of hospital antimicrobial therapy of community-acquired
pneumonia using DDD and DU90% methods430

- Amelina E.L., Kondrat'yeva E.I., Krasovskiy S.A., Asherova I.K., Orlov A.V.,
Stepanenko T.A., Simonova O.I., Boytsova E.V., Sherman V.D., Gorinova Yu.V.,
Mukhina M.A., Meshchenkova N.V.*
Inhaled combination of 7% hypertonic saline and 0.1% hyaluronic acid in therapy
of patients with cystic fibrosis: results of a Russian observational study436

- Soe A.K., Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Gaynitdinova V.V., Chuchalin A.G.*
Predictors of poor outcomes in acute exacerbations of chronic obstructive
pulmonary disease446

- Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Yavlyanskaya V.V.*
Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease453

Lectures

- Leshchenko I.V., Tsar'kova S.A., Zherebtsov A.D.*
Age-related aspects of differential diagnosis of acute cough in children and adults461

Reviews

- Avdeev S.N.*
Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis469

- Kapustina V.A., Ovcharenko S.I.*
Antibacterial inhalation therapy with thiamphenicol glycinate acetylcysteinate
in pulmonology483

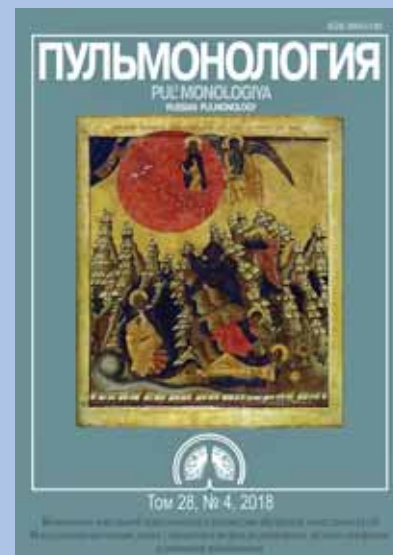
Notes

- Vladimirova E.B., Shmelev E.I., Stepanyan I.E., Zaytseva A.S., Degtyareva S.A.,
Dmitriyeva L.I., Evgushchenko G.V., Lepekha L.N.*
Interstitial lung disease: search for the cause (a clinical case)490

- Koval'skiy G.B., Ariel' B.M., Volchikov V.A., Danilova I.A., Polyeyets A.G.*
To the issue of differential diagnosis of ANCA-positive generalized sarcoidosis
and ANCA-associated polyangiitis496

Chronicle. Information

- Chuchalin A.G.*
A role of nitric oxide for the modern clinical practice: A scientific report
at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017503



The Fiery Ascent of the Prophet Elijah.
The 17th century.
The State Tretyakov Galler

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,
office 657

Moscow, 105077, 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 экологически зависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российской и Европейской 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 Phthysiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthysiatrician, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-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 (МАК-МАХ), главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России (Смоленск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.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 Miravittles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

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

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

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

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

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

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

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

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

Gleb B. Fedoseev, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, M.V.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)

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

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

Nataliya L. Shapорова, 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)

Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности

О.И.Савушкина¹, А.В.Черняк², М.Ю.Каменева³, Е.В.Крюков¹, А.А.Зайцев¹

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-zaitcev@yandex.ru

Резюме

Нередко начальным проявлением заболеваний легких являются функциональные нарушения, а именно — нарушение проходимости бронхов. Выявление обструктивного типа вентиляционных расстройств на ранних стадиях является важной клинической задачей, т. к. позволяет своевременно диагностировать болезнь и начать лечение, улучшив тем самым прогноз заболевания. Одним из самых доступных методов, позволяющих выявлять бронхиальную обструкцию, является спирометрия. Необходимое условие проведения спирометрии — правильное выполнение дыхательных маневров, однако при этом требуется хорошая кооперация пациента с медицинским персоналом, что не всегда выполнимо. Импульсная осциллометрия (ИОМ) отличается тем, что измерения осуществляются при спокойном дыхании, активного участия пациента не требуется. Однако остается много неизученных и спорных вопросов, касающихся интерпретации результатов ИОМ. Целью данного исследования явилось изучение возможности ИОМ при диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 87$) с разнообразной бронхолегочной патологией, при этом выявлены вентиляционные нарушения обструктивного типа легкой степени ($n = 50$). В группе сравнения ($n = 37$) нарушений по данным спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста не отмечено. **Результаты.** У больных с легкой степенью бронхиальной обструкции, установленной по данным спирометрии, наблюдалось патологическое увеличение частотной зависимости резистивного компонента дыхательного импеданса (Rrs) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (как относительной ($Rrs5-Rrs20$) / $Rrs20$, так и абсолютной ($Rrs5-Rrs20$)), смещение резонансной частоты (f_{res}) в область высоких частот, увеличение площади реактанса (AX) и экспираторное ограничение потока при сохранении в пределах нормальных значений $Rrs5$, $Rrs20$ и реактивного сопротивления ($Xrs5$). **Заключение.** Показано, что при использовании базовых параметров $Rrs5$ и $Xrs5$ обструкция легкой степени выраженности, установленная при помощи традиционных функциональных методов, наблюдалась только в 32 % случаев. AX явился более информативным методом, поскольку изменялся значительно чаще — его увеличение зарегистрировано у 64 % пациентов. Выраженность обструктивных нарушений по данным ИОМ не всегда совпадала с выраженностью нарушений, определяемых при помощи спирометрии.

Ключевые слова: импульсная осциллометрия, обструкция дыхательных путей, вентиляционные нарушения, спирометрия, легочные функциональные тесты.

Для цитирования: Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., Крюков Е.В., Зайцев А.А. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398

A role of impulse oscillometry for diagnosis of mild bronchial obstruction

Ol'ga I. Savushkina¹, Aleksandr V. Chernyak², Marina Yu. Kameneva³, Evgeniy V. Kryukov¹, Andrey A. Zaytsev¹

1 – Acad. 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, 197022, 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.: (499) 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-zaitcev@yandex.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate a role of impulse oscillometry (IO) for detection of mild bronchial obstruction. **Methods.** The study involved 87 patients with different respiratory diseases. Bronchial obstruction according to spirometry results was found in 50 patients (the study group). The control group patients did not demonstrate any abnormalities in spirometry, body plethysmography and lung diffusing test. **Results.** An abnormal increase in frequency-dependent resistive component of respiratory impedance (Rrs) at the oscillation frequency of 5 Hz and 10 Hz [both the relative oscillation frequency (Rrs5–Rrs20)/Rrs20 and the absolute oscillation frequency (Rrs5–Rrs20)] was found in patients with mild bronchial obstruction. The resonance frequency (f_{res}) shifted towards higher frequency; reactance area (AX) increase and expiratory airflow (DXrs5) limitation were also found in those patients. Rrs5, Rrs20, and the reactive resistance (Xrs5) were within the normal range. **Conclusion.** Rrs5 and Xrs5 could detect mild bronchial obstruction only in 32 % of the cases. AX is more useful parameter as it increased in 64% of the patients. The severity of bronchial obstruction diagnosed with IO or spirometry was not identical in some cases.

For citation: Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu., Kryukov E.V., Zaytsev A.A. A role of impulse oscillometry for diagnosis of mild bronchial obstruction. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 391–398 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398

Обструктивный тип вентиляционных нарушений обусловлен затруднением прохождения воздуха по дыхательным путям (ДП) вследствие повышения их аэродинамического сопротивления. Причины нарушения проходимости бронхов могут быть как органическими — рубцовое сужение или опухолевое поражение бронхов, сдавление бронхов извне, развитие перибронхиального фиброза (например, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме (БА)), так и функциональными — спазм гладкой мускулатуры бронхов, воспалительный отек слизистой оболочки бронхов, увеличение количества вязкого секрета в бронхах, экспираторный коллапс мелких (диаметром < 2 мм) бронхов, не имеющих хрящевого скелета и лишенных эластической поддержки окружающей легочной ткани [1, 2].

Обструкция ДП является одним из основных патогенетических механизмов изменения механики дыхания при многих заболеваниях бронхолегочной системы — ХОБЛ, БА, бронхоэктазах и т. п. Обструкция бронхов часто сопровождается изменением других функций легких (газообменных, метаболических, выделительных) и служит причиной неблагоприятного течения, хронизации бронхолегочного процесса и инвалидности [3].

Нередко нарушения проходимости ДП являются самыми первыми функциональными проявлениями заболеваний легких. Выявление обструктивного типа вентиляционных расстройств на ранних стадиях является важной клинической задачей, т. к. позволяет своевременно начать лечение и улучшить прогноз заболевания. Одним из самых распространенных легочных функциональных тестов, позволяющих выявлять бронхиальную обструкцию, в т. ч. на ранних стадиях, является спирометрия. Однако существует ряд методических требований к проведению спирометрии [2, 4], в случае несоблюдения которых значительно снижается информативность

метода. Так, необходимым условием проведения спирометрии является правильное выполнение маневров форсированного выдоха и вдоха, при этом требуется хорошая кооперация пациента с медицинским персоналом.

Наряду с уже существующими методами для диагностики нарушений функции бронхолегочной системы *E. Müller* и *J. Vogel* (1981) предложено использование импульсной осциллометрии (ИОМ), представляющей собой неинвазивный метод определения дыхательного (респираторного) импеданса (общего дыхательного сопротивления) и составляющих его параметров. При использовании данного метода не требуется выполнения форсированных дыхательных маневров, активного участия пациента и его сотрудничества с персоналом, что является большим преимуществом перед спирометрией.

Вместе с тем ИОМ пока еще не является рутинной методикой, применяемой в клинической практике для оценки механики дыхания. Несмотря на всю простоту получения количественных величин параметров дыхательного импеданса, при интерпретации получаемых показателей требуются дальнейшее изучение и обоснование.

Выполнен ряд работ по выяснению возможностей ИОМ в диагностике нарушений механики дыхания при различной легочной патологии — ХОБЛ, БА, саркоидоз органов дыхания [5–8], различные бронхолегочные заболевания, обуславливающие вентиляционные нарушения рестриктивного типа [9, 10], однако остается много неизученных и спорных вопросов, касающихся изменений параметров дыхательного импеданса, в частности при вентиляционных нарушениях обструктивного типа разной степени выраженности. В контексте ранней диагностики заболеваний органов дыхания особый интерес представляют возможности ИОМ в выявлении легких нарушений проходимости ДП.

Целью данной работы явилось изучение возможности ИОМ в диагностике вентиляционных нарушений обструктивного типа легкой степени выраженности.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 87$) с различной бронхолегочной патологией, которые были распределены в 2 группы: 1-ю группу ($n = 50$: 38 (76 %) мужчин, 12 (24 %) женщин; средний возраст — $54,0 \pm 16,0$ года (19–82 года)) составили лица с вентиляционными нарушениями обструктивного типа легкой степени; 2-ю группу (сравнения) ($n = 37$: 30 (81 %) мужчин, 7 (19 %) женщин; средний возраст — $39,0 \pm 16,0$ года (18–77 лет)) — больные, у которых показатели спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионной способности легких (ДСЛ) сохранялись в пределах нормальных значений.

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

В работе использованы современные легочные функциональные тесты — спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, ИОМ, которые проводились на установках *Master Screen Body*, *Master Screen PFT PRO* и *Master Screen IOS* (*Viasys Healthcare*, Германия). Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест выполнены с соблюдением стандартов качества исследований Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) [11–13]. ИОМ проводилась на основании рекомендаций *H.J. Smith et al.* [14]. ДСЛ оценивалась для монооксида углерода (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).

В рамках данного исследования проанализированы следующие показатели:

- спирометрические — форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); ОФВ₁ / ЖЕЛ

Таблица 1
Распределение пациентов 1-й ($n = 50$) и 2-й ($n = 37$) групп по диагнозам; n (%)

Table 1
Distribution of the study group ($n = 50$) and control group ($n = 37$) patients in relation to diagnoses; n (%)

Диагноз	1-я группа	2-я группа
Хронический бронхит	15 (30)	9 (24,3)
БА	15 (30)	4 (11,0)
Саркоидоз органов дыхания, II стадия	7 (14)	13 (35,0)
ХОБЛ	6 (12)	—
Внебольничная пневмония	3 (6)	2 (5,4)
Другие состояния	4 (8)	9 (24,3)

Примечание: БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

(индекс Тиффно) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ (индекс Генслера); средняя объемная скорость на участке кривой поток—объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75});

- статических легочных объемов и емкостей — общая емкость легких (ОЕЛ); ЖЕЛ; остаточный объем легких (ООЛ) и его доля в ОЕЛ (ООЛ / ОЕЛ); внутригрудной объем газа (ВГО);
- бронхиального сопротивления — общее бронхиальное сопротивление ($R_{aw\text{общ}}$); бронхиальное сопротивление на выдохе ($R_{aw\text{выд}}$); бронхиальное сопротивление на вдохе ($R_{aw\text{вд}}$); бронхиальное сопротивление между потоками 0,5 л / с на вдохе и выдохе ($R_{aw0,5}$); отражающее прежде всего проходимость центральных ДП [4];
- ДСЛ — трансфер-фактор, скорректированный по уровню гемоглобина ($DL_{CO\text{корр}}$); альвеолярный объем (V_A); отношение $DL_{CO\text{корр}} / V_A$;
- ИОМ — дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц (Z_{rs5}); резистивный (фрикционный) компонент дыхательного импеданса (резистивное сопротивление, или резистанс) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (R_{rs5} и R_{rs20} соответственно); реактивный компонент дыхательного импеданса (реактивное сопротивление, или реактанс) при частоте осцилляций 5 Гц (X_{rs5}), величина которого оценивалась по абсолютной разнице (сдвигу) между его должным и измеренным значениями ($\Delta X_{rs5} = X_{rs5\text{долж}} - X_{rs5}$); частотная (относительная) зависимость R_{rs} , которая рассчитывалась 2 способами:

- $D(R_{rs}\%R_{rs5}) = (R_{rs5} - R_{rs20}) / R_{rs5} \times 100 \%$,
- $D(R_{rs}\%R_{rs20}) = (R_{rs5} - R_{rs20}) / R_{rs20} \times 100 \%$;

абсолютная зависимость R_{rs} рассчитывалась как разница R_{rs5} и R_{rs20} , т. е. $D(R_{rs}) = R_{rs5} - R_{rs20}$; резонансная частота (f_{res}); площадь реактанса (AX); экспираторное ограничение потока (DX_{rs5}); когерентность при частоте осцилляций 5 Гц ($Co5$). Снижение $Co5 < 0,6$ рассматривалось как функциональный признак патологической неоднородности механических свойств аппарата вентиляции [4].

Степень выраженности выявленных изменений функциональных показателей внешнего дыхания (спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста) оценивалась с учетом требований ATS и ERS [11–13], а также Руководства по клинической физиологии дыхания (под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева) [15], параметров ИОМ — по изменению базовых показателей R_{rs5} и X_{rs5} [16].

Вентиляционные нарушения обструктивного типа легкой степени диагностировались при снижении ОФВ₁ / ЖЕЛ $< 70 \%$ и ОФВ₁ $> 70 \%$ долж. [11].

Алгоритм интерпретации результатов ИОМ (параметров дыхательного импеданса) в первую очередь базируется на анализе R_{rs5} и X_{rs5} . Помимо этого, важно определить частотную зависимость R_{rs} [4].

При оценке результатов ИОМ обструкция, связанная с патологическим процессом в центральных

отделах ДП, диагностировалась в случае возрастания ($> 150\%$ доп.) показателей Rrs5, 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 $Xrs5_{\text{долж.}} \geq 0,15$ кПа·с / л.

Генерализованная обструкция, когда в патологический процесс вовлечены все отделы ДП, диагностировалась при выявлении признаков обструкции как центральных, так и периферических ДП.

Ранним признаком патологии периферических ДП считалось выявление патологической частотной зависимости Rrs независимо от способа ее расчета при нормальных значениях Rrs5 и Xrs5.

Увеличение площади под кривой $Xrs(f)$ в частотном диапазоне от 5 Гц до f_{res} (АХ, или «треугольник Гольдмана») $> 0,33$ кПа / л рассматривалось в каче-

Таблица 2
Показатели механики дыхания, диффузионной способности легких и импульсной осциллометрии у больных 1-й (n = 50) и 2-й (n = 37) групп
Table 2
Respiratory mechanics, lung diffusing capacity, and impulse oscillometry in the study group (n = 50) and control group (n = 37)

Показатель	M ± SD		95%-ный ДИ		Min-Max	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	2-я группа	2-я группа
ЖЕЛ, %доп.	109 ± 12	111 ± 10	105–112	107–114	87–135	91–137
ФЖЕЛ, %доп.	101 ± 12	112 ± 10	97–104	108–115	77–128	96–136
ОФВ ₁ , %доп.	87 ± 10	110 ± 8,5	84–90	107–113	72–113	96–124
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	62 ± 5	79 ± 6	61–64	78–81	48–69	72–92
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	70 ± 5	82 ± 4	68–72	80–83	60–84	76–91
СОС _{25–75} , %доп.	52 ± 11	95 ± 14	48–55	90–99	33–76	76–130
ОЕЛ, %доп.	105 ± 9	106 ± 8	103–107	103–108	85–121	94–126
ВГО, %доп.	93 ± 19	104 ± 13	88–98	100–108	62–136	76–128
ООЛ, %доп.	106 ± 15	99 ± 10	101–110	95–102	84–142	85–126
ООЛ / ОЕЛ, %доп.	96 ± 12	89 ± 9	92–99	86–92	76–123	72–113
R _{aw} общ., кПа·с / л	0,43 ± 0,23	0,21 ± 0,04	0,37–0,50	0,20–0,23	0,15–1,4	0,14–0,30
R _{aw} выд., кПа·с / л	0,54 ± 0,35	0,24 ± 0,05	0,44–0,64	0,22–0,25	0,16–2,1	0,16–0,30
R _{aw} вд., кПа·с / л	0,33 ± 0,15	0,17 ± 0,03	0,28–0,37	0,15–0,18	0,12–0,8	0,11–0,25
R _{aw} 0,5, кПа·с / л	0,27 ± 0,12	0,15 ± 0,04	0,23–0,30	0,14–0,16	0,06–0,7	0,10–0,24
DL _{со} корр., мл / мин / мм рт. ст.	89 ± 14	94 ± 10	85–93	91–98	48–118	80–120
DL _{со} корр. / V _A , мл / мин / мм рт. ст. / л	105 ± 14	106 ± 12	101–109	102–110	65–148	75–135
V _A , л	86 ± 9	91 ± 8	84–89	88–94	71–108	82–113
Zrs5, %доп.	134 ± 44	88 ± 21	122–146	82–95	53–263	52–131
Rrs5, %доп.	127 ± 39	84 ± 19	116–138	78–90	53–228	54–125
Rrs20, %доп.	109 ± 26	91 ± 21	102–117	84–98	58–181	54–142
(Rrs5–Rrs20) / Rrs5, %	23 ± 15	7 ± 7	19–27	5–10	0–55	0–25
(Rrs5–Rrs20) / Rrs20, %	36 ± 30	8 ± 8	27–44	6–11	0–121	0–33
(Rrs5–Rrs20), кПа·с / л	0,11 ± 0,10	0,02 ± 0,02	0,08–0,14	0,01–0,02	0–0,40	0–0,06
deltaXrs5, кПа·с / л	0,11 ± 0,08	0,07 ± 0,03	0,09–0,13	0,06–0,08	0–0,4	0,01–0,13
АХ, кПа / л	0,91 ± 1,07	0,13 ± 0,07	0,61–1,21	0,11–0,15	0,03–4,4	0,03–0,30
DXrs5, кПа·с / л	0,10 ± 0,18	0,02 ± 0,02	0,04–0,15	0,01–0,03	0–0,9	0–0,07
Co5	0,8 ± 0,09	0,84 ± 0,06	0,78–0,83	0,82–0,86	0,6–0,9	0,7–0,9
f _{res} , Гц	16 ± 6	9 ± 1	15–18	8–9	7–36	6–12

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – 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; R_{aw}общ. – общее бронхиальное сопротивление; R_{aw}выд. – бронхиальное сопротивление на выдохе; R_{aw}вд. – бронхиальное сопротивление на вдохе; R_{aw}0,5 – бронхиальное сопротивление при стандартной объемной скорости 0,5 л / с; DL_{со}корр. – 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; Zrs5 – дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц; deltaXrs5 – абсолютная разница (сдвиг) между должным и измеренным значениями реактивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; АХ – площадь реактанса; DXrs5 – экспираторное ограничение потока; Co5 – когерентность при частоте осцилляций 5 Гц; f_{res} – резонансная частота.

стве количественного параметра, характеризующего обструкцию периферических отделов ДП [7].

Экспираторное ограничение потока (DXrs5) определялось как разница средних значений Xrs5 на вдохе и выдохе. У здоровых лиц DXrs5 не превышает 0,07 кПа·с / л [6, 17].

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 2 независимыми выборками проводился статистический анализ с помощью U-критерия Манна–Уитни и t-теста. Корреляционный анализ проводился с использованием ранговой корреляции Спирмена. Величина уровня статистической значимости p принималась равной 0,05.

Результаты и обсуждение

Значения показателей механики дыхания, ДСЛ и ИОМ у больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 2.

По результатам анализа данных показано, что у больных с вентиляционными нарушениями обструктивного типа легкой степени в среднем по группе выявлено характерное для данного типа вентиляционных расстройств снижение показателей ОФВ₁ / ЖЕЛ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ и СОС_{25–75}. В пределах нормальных значений находились показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ, статических легочных объемов – ЖЕЛ; ОЕЛ; ООЛ; ООЛ / ОЕЛ; ВГО, а также параметры ДСЛ. Показатели бронхиального сопротивления $R_{aw\text{общ}}$, $R_{aw\text{выд}}$, $R_{aw\text{вд}}$ были умеренно увеличены, тогда как $R_{aw0,5}$ оставался в пределах нормальных значений.

По данным ИОМ, у пациентов 1-й группы в среднем по группе показатели Rrs5, Rrs20 и deltaXrs5 не превышали границ нормальных значений, тогда как данные f_{res} смещались в область высоких частот. Однако у 32 % больных выявлены отклонения от нормы базовых показателей Rrs5 и Xrs5 – у 9 (18 %) – I, у 7 (14 %) – II–IV степени тяжести. Следовательно, у 14 % пациентов тяжесть выявленных с помощью ИОМ нарушений механики дыхания была более выражена по сравнению с данными спирометрии. Относительная частотная зависимость Rrs, а именно – $(Rrs5-Rrs20) / Rrs5$, находилась в пределах нормальных значений, тогда как показатели $(Rrs5-Rrs20) / Rrs20$, $(Rrs5-Rrs20)$ и AX превышали верхнюю границу нормы, что являлось ранним признаком патологии периферических ДП. Обращает на себя внимание, что параметр AX был увеличен у 32 (64 %) обследованных, а DXrs5 – незначительно превышал верхнюю границу нормы.

Показатель Co5 находился в пределах нормальных значений, что позволяло судить об отсутствии

Таблица 3
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 3
A statistical significance of between-group difference ($p < 0.05$) in values of spirometry, body plethysmography, lung diffusing test, and impulse oscillometry (Mann–Whitney U-test) in the study group and control group; $M \pm SD$

Показатель	1-я группа ($n = 50$)	2-я группа ($n = 37$)	p
ЖЕЛ, %допж.	109 ± 12	111 ± 10	0,37
ФЖЕЛ, %допж.	101 ± 12	112 ± 10	< 0,001
ОФВ ₁ , %допж.	87 ± 10	110 ± 8,5	< 0,001
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	62 ± 5	79 ± 6	< 0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	70 ± 5	82 ± 4	< 0,001
СОС _{25–75} , %допж.	52 ± 11	95 ± 14	< 0,001
ОЕЛ, %допж.	105 ± 9	106 ± 8	0,6
ВГО, %допж.	93 ± 19	104 ± 13	0,002
ООЛ, %допж.	106 ± 15	99 ± 10	0,04
ООЛ / ОЕЛ, %допж.	96 ± 12	89 ± 9	0,02
$R_{aw\text{общ}}$, кПа·с / л	0,43 ± 0,23	0,21 ± 0,04	< 0,001
$R_{aw\text{выд}}$, кПа·с / л	0,54 ± 0,35	0,24 ± 0,05	< 0,001
$R_{aw\text{вд}}$, кПа·с / л	0,33 ± 0,15	0,17 ± 0,04	< 0,001
$R_{aw0,5}$, кПа·с / л	0,27 ± 0,12	0,15 ± 0,04	< 0,001
DL _{CO\text{корр}}} , мл / мин / мм рт. ст.	89 ± 14	94 ± 10	0,125
DL _{CO\text{корр}}} / V _A , мл / мин / мм рт. ст. / л	105 ± 14	106 ± 12	0,7
V _A , л	86 ± 9	91 ± 8	0,02
Rrs5, %допж.	127 ± 39	84 ± 19	< 0,001
Rrs20, %допж.	109 ± 26	91 ± 21	< 0,001
$(Rrs5-Rrs20) / Rrs5$, %	23 ± 15	7 ± 7	< 0,001
$(Rrs5-Rrs20) / Rrs20$, %	36 ± 30	8 ± 8	< 0,001
$(Rrs5-Rrs20)$, кПа·с / л	0,11 ± 0,10	0,02 ± 0,02	< 0,001
deltaXrs5, кПа·с / л	0,11 ± 0,08	0,07 ± 0,03	0,02
AX, кПа / л	0,91 ± 1,07	0,13 ± 0,07	< 0,001
DXrs5, кПа·с / л	0,10 ± 0,18	0,02 ± 0,02	0,008
Co5	0,8 ± 0,09	0,84 ± 0,06	0,2
f_{res} , Гц	16 ± 6	9 ± 1	< 0,001

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – 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; $R_{aw\text{общ}}$ – общее бронхиальное сопротивление; $R_{aw\text{выд}}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе; $R_{aw\text{вд}}$ – бронхиальное сопротивление на вдохе; $R_{aw0,5}$ – бронхиальное сопротивление при стандартной объемной скорости 0,5 л / с; DL_{CO\text{корр}}} – 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; Zrs5 – дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц; deltaXrs5 – абсолютная разница (сдвиг) между должным и измеренным значениями реактивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; AX – площадь реактанса; DXrs5 – экспираторное ограничение потока; Co5 – когерентность при частоте осцилляций 5 Гц; f_{res} – резонансная частота.

патологической неоднородности механических свойств аппарата вентиляции у больных 1-й группы.

По результатам анализа параметров механики дыхания, ДСЛ и ИОМ во 2-й группе (сравнения) показано отсутствие каких-либо отклонений от нормальных значений (см. табл. 2).

Наличие статистически значимых различий показателей спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, а также параметров дыхательного импеданса в 2 группах оценивалось с помощью U-критерия Манна–Уитни (табл. 3).

У больных с вентиляционными нарушениями обструктивного типа легкой степени (1-я группа) и группы сравнения (2-я) выявлены статистически значимые различия всех изученных показателей легочных функциональных тестов, за исключением ЖЕЛ, ОЕЛ, $DL_{CO_{корр.}}$, $DL_{CO_{корр.}} / V_A$ и $Co5$.

Кроме того, с помощью t-теста проанализирована статистическая значимость различий показателей $ОФВ_1$ / ЖЕЛ и $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ в 1-й и 2-й группах. Выявлены статистически значимые различия индексов Тиффно и Генслера в обеих группах. В 1-й группе больных с вентиляционными нарушениями обструктивного типа легкой степени среднее значение показателя $ОФВ_1$ / ЖЕЛ составило 62 %, тогда как $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ – 70 %. Следовательно, индекс Тиффно более информативен в выявлении обструк-

тивных нарушений на ранних стадиях по сравнению с индексом Генслера. Таким образом, регистрация спокойной ЖЕЛ при выполнении спирометрии повышает информативность данного метода в диагностике нарушений проходимости ДП.

Результаты корреляционного анализа показателей механики дыхания, ДСЛ и ИОМ по Спирмену у больных с обструктивным типом вентиляционных нарушений легкой степени представлены в табл. 4.

При корреляционном анализе показателей механики дыхания и ИОМ у больных с обструктивными нарушениями легкой степени выявлены следующие достоверные взаимосвязи:

- показатели бронхиального сопротивления $R_{aw_{общ.}}$, $R_{aw_{выд.}}$, $R_{aw_{вд.}}$, $R_{aw_{0,5}}$ находились в сильной прямой корреляционной зависимости с $Rrs5$ и умеренной прямой корреляционной зависимости – с показателями $Rrs20$, $\Delta Xrs5$, $DXrs5$ и относительной частотной зависимостью Rrs , независимо от способа ее расчета;
- абсолютная частотная зависимость Rrs находилась в сильной прямой корреляционной зависимости с показателями бронхиального сопротивления $R_{aw_{выд.}}$ и $R_{aw_{вд.}}$ и в умеренной прямой корреляционной зависимости – с $R_{aw_{общ.}}$, $R_{aw_{0,5}}$;
- выявлена сильная прямая корреляционная связь показателей f_{res} и AX с параметрами бронхиально-

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа показателей механики дыхания, диффузионной способности легких и импульсной осциллометрии по Спирмену у больных с обструктивным типом вентиляционных нарушений легкой степени

Table 4

Results of Spearman's correlation analysis of respiratory mechanics, lung diffusing capacity, and impulse oscillometry in patients with mild bronchial obstruction

Показатель	$Rrs5$, %допж.	$Rrs20$, %допж.	$(Rrs5-Rrs20) /$ $Rrs5$, %	$(Rrs5-Rrs20) /$ $Rrs20$, %	$Rrs5-Rrs20$, кПа·с / л	$\Delta Xrs5$, кПа·с / л	f_{res} , Гц	AX , кПа / л	$DXrs5$, кПа с / л
ЖЕЛ, %допж.	-0,39*	-0,39*	-0,16	-0,16	-0,22	-0,54*	-0,28*	-0,28*	-0,33*
ФЖЕЛ, %допж.	-0,35*	-0,28*	-0,19	-0,19	-0,24	-0,47*	-0,33*	-0,31*	-0,42*
ОФВ ₁ , %допж.	-0,3*	-0,22	-0,21	-0,21	-0,24	-0,5*	-0,32*	-0,33*	-0,28*
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	0,03	0,14	-0,04	-0,04	-0,008	0,04	-0,06	-0,06	0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	-0,04	0,03	-0,10	-0,09	-0,06	-0,07	-0,12	-0,11	0,21
$СОС_{25-75}$, %допж.	-0,25	-0,16	-0,24	-0,24	-0,28*	-0,25	-0,36*	-0,37*	-0,11
ОЕЛ, %допж.	-0,39*	-0,45*	-0,10	-0,10	-0,21	-0,32*	-0,27	-0,27	-0,45*
ООЛ, %допж.	0,04	-0,17	0,27	0,27	0,22	0,14	0,23	0,19	-0,20
ВГО, %допж.	-0,22	-0,29	0,04	0,04	-0,05	-0,10	-0,01	-0,05	-0,40*
$R_{aw_{общ.}}$, кПа·с / л	0,77*	0,53*	0,53*	0,53*	0,69*	0,48*	0,71*	0,74*	0,54*
$R_{aw_{выд.}}$, кПа·с / л	0,77*	0,53*	0,55*	0,55*	0,71*	0,48*	0,72*	0,76*	0,55*
$R_{aw_{вд.}}$, кПа·с / л	0,75*	0,47*	0,57*	0,57*	0,72*	0,47*	0,71*	0,76*	0,50*
$R_{aw_{0,5}}$, кПа·с / л	0,73*	0,6*	0,38*	0,38*	0,55*	0,50*	0,55*	0,60*	0,46*
$DL_{CO_{корр.}}$, мл / мин / мм рт. ст.	0,03	-0,05	0,07	0,07	0,06	0,00	-0,001	-0,04	0,03
V_A , л	-0,22	-0,18	-0,13	-0,13	-0,16	-0,21	-0,20	-0,21	-0,26
$DL_{CO_{корр.}} / V_A$, мл / мин / мм рт. ст. / л	0,05	-0,004	0,08	0,08	0,07	0,02	0,03	0,001	0,15

Примечание: * – $p < 0,05$; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – 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; $R_{aw_{общ.}}$ – общее бронхиальное сопротивление; $R_{aw_{выд.}}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе; $R_{aw_{вд.}}$ – бронхиальное сопротивление на вдохе; $DL_{CO_{корр.}}$ – скорректированный показатель диффузионной способности легких по монооксиду углерода (трансфер-фактор); V_A – альвеолярный объем.
Note. *, $p < 0,05$.

го сопротивления $R_{awобщ.}$, $R_{awвыд.}$, $R_{awвд.}$ и умеренная обратная корреляционная связь — с $СОС_{25-75}$, ФЖЕЛ и ОФВ₁.

Л.Д. Кирюхиной и соавт. [5] также выявлена сильная положительная зависимость f_{res} от величины R_{aw} у больных ХОБЛ. Данная зависимость объясняется снижением инерционного сопротивления в суженных ДП, на что указывало наличие слабой отрицательной корреляционной связи с индексом ретракции легких.

Таким образом, у больных с вентиляционными нарушениями обструктивного типа легкой степени показатели бронхиального сопротивления ДП находились в сильной или умеренной прямой корреляционной зависимости со всеми изучаемыми параметрами ИОМ. Кроме того, у больных этой группы выявлены обратные умеренные достоверные корреляционные связи ОЕЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ с $\Delta Xrs5$. Аналогичная обратная умеренная зависимость ранее выявлена при вентиляционных нарушениях рестриктивного типа [10], что позволяет судить о том, что параметр $\Delta Xrs5$ меняется однонаправлено как при рестрикции, так и при обструкции, если она сопровождается снижением легочных объемов, прежде всего ФЖЕЛ и ЖЕЛ.

Установлены также обратные умеренные достоверные корреляционные связи ОЕЛ, ВГО, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ с $DXrs5$; ОЕЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ — с $Rrs5$, а также ОЕЛ и ЖЕЛ — с $Rrs20$. Таким образом, чем больше был объем легких, тем меньше становились резистивное сопротивление и экспираторное ограничение потока ДП.

Достоверных корреляционных связей между параметрами ДСЛ и ИОМ не отмечено.

В дальнейшем планируется выполнить последовательный анализ результатов ИОМ с целью выявления характерных изменений ее параметров в зависимости от степени выраженности вентиляционных нарушений обструктивного типа.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- базовые параметры ИОМ, такие как $Rrs5$ и $Xrs5$, обладают низкой информативностью для выявления обструкции ДП легкой степени — отклонения от нормы $Rrs5$ и / или $Xrs5$ зарегистрированы только у 32 % пациентов;
- параметр АХ обладает большей информативностью в выявлении обструкции легкой степени по сравнению с $Rrs5$ и $Xrs5$, т. к. его отклонение от нормы зарегистрировано у 64 % больных;
- выраженность обструктивных нарушений по данным ИОМ не всегда совпадает с выраженностью нарушений, определяемых при помощи спирометрии — у 14 % пациентов тяжесть выявленных с помощью ИОМ нарушений механики дыхания была более выражена по сравнению со спирометрией.

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. Воробьева З.В. Исследование вентиляционной функции легких. М.: Книга и бизнес; 2008.
2. Стручков П.В., Дроздов Д.В., Лукина О.Ф. Спирометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
3. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Лаврова Т.Р. и др. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов. Ленинград: Наука; 1984.
4. Савушкина О.И., Черняк А.В., ред. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей. М.: Стром; 2017.
5. Кирюхина Л.Д., Аганезова Е.С., Каменева М.Ю., Яковлева Н.Г. Диагностика нарушений механики дыхания у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких с помощью импульсной осциллометрии. *Болезни органов дыхания*. 2005; 1 (2): 9–13.
6. Dellacà R.L., Santus P., Aliverti A. et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (2): 232–240. DOI: 10.1183/09031936.04.00046804.
7. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015; 11 (1): 57–65. DOI: 10.1183/20734735.020514.
8. Савушкина О.И., Черняк А.В., Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений у больных со впервые диагностированным саркоидозом органов дыхания. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 439–445. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-439-445.
9. Кирюхина Л.Д., Каменева М.Ю., Новикова Л.Н. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике рестриктивного варианта вентиляционных нарушений. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017; (5): 136–141. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.032.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Gosselink R., Stam H., eds. Lung function testing. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2005: 72–105.
15. Шик Л.Л., Канаев Н.Н., ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград: Медицина; 1980.

16. 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 (in German).
17. Aarli B.B., Calverley P.M.A., Jensen R.L. et al. Variability of within-breath reactance in COPD patients and its association with dyspnea. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (3): 625–634. DOI: 10.1183/09031936.00051214.
9. Kiryukhina L.D., Kameneva M.Yu., Novikova L.N. A role of impulse oscillometry for diagnosis of restrictive disorders. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2017; (5): 136–141. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.032 (in Russian).
10. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu. et al. An informative value of impulse oscillometry to diagnose restrictive disorders. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2018; 1 (67): 8–16. DOI: 10.12737/article_5a9f258fe6d932.79474351 (in Russian).
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Gosselink R., Stam H., eds. Lung function testing. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2005: 72–105.
15. Shik L.L., Kanaev N.N., eds. A Handbook on Clinical Respiratory Physiology. Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).
16. 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 (in German).
17. Aarli B.B., Calverley P.M.A., Jensen R.L. et al. Variability of within-breath reactance in COPD patients and its association with dyspnea. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (3): 625–634. DOI: 10.1183/09031936.00051214.

Поступила 28.03.18

References

1. Vorob'yeva Z.V. Investigation of Ventilator Function of the Lungs. Moscow: Kniga i biznes; 2008 (in Russian).
2. Struchkov P.V., Drozdov D.V., Lukina O.F. Spirometry. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
3. Fedoseyev G.B., Zhikharev S.S., Lavrova T.R. et al. Physiological and Pathophysiological Mechanisms of Airway Regulation. Leningrad: Nauka; 1984 (in Russian).
4. Savushkina O.I., Chernyak A.V., eds. Pulmonary Functional Test. A Practical Handbook. Moscow: Strom; 2017 (in Russian).
5. Kiryukhina L.D., Aganezova E.S., Kameneva M.Yu., Yakovleva N.G. Detection of respiratory mechanics abnormalities in patients with chronic obstructive lung diseases using impulse oscillometry. *Bolezni organov dykhaniya*. 2005; (2): 9–13 (in Russian).
6. Dellacà R.L., Santus P., Aliverti A. et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (2): 232–240. DOI: 10.1183/09031936.04.00046804.
7. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015; 11 (1): 57–65. DOI: 10.1183/20734735.020514.
8. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Zaytsev A.A., Kulagina I.T. An informative value of impulse oscillometry for diagnosis of ventilation abnormalities in patients with newly diagnos-

Received March 28, 2018

Уважаемые читатели!

В резюме к статье Савушкиной О.И., Черняка А.В., Каменевой М.Ю., Крюкова Е.В., Зайцева А.А. «Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа при идиопатическом легочном фиброзе», опубликованной в № 3 / 2018 журнала «Пульмонология» (стр. 325, 9-я строка сверху, раздел «Результаты»), допущена неточность: вместо фразы «...(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 — ΔX_{rs5})...» следует читать: «...(у 68 % пациентов с ИЛФ выявлены отклонения от нормы базовых показателей ИОМ, преимущественно по абсолютной разнице (сдвигу) между должным и измеренным значениями **реактивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц — ΔX_{rs5}**)...».

Приносим свои извинения за некорректную формулировку.

Искусственная вентиляция легких у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом

Официальные клинические рекомендации Американского торакального общества, Европейского общества интенсивной терапии и Общества критических состояний в медицине

По материалам: Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C., Hodgson C.L., Munshi L., Walkey A.J., Adhikari N.K.J., Amato M.B.P., Branson R., Brower R.G., Ferguson N.D., Gajic O., Gattinoni L., Hess D., Mancebo J., Meade M.O., McAuley D.F., Pesenti A., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Rubin E., Seckel M., Slutsky A.S., Talmor D., Thompson B. T., Wunsch H., Uleryk E., Brozek J., Brochard L.J. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017; 195 (9): 1253–1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST

Резюме

В представленном документе собрана доказательная информация об использовании искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). **Методы.** Многопрофильным коллективом выполнены систематический обзор и метаанализ исследований по данной теме. Для разработки клинических рекомендаций использовалась система GRADE. **Результаты.** Всем больным с ОРДС настоятельно рекомендуется ИВЛ с низкими дыхательными объемами (4–8 мл / кг должной массы тела) и низким инспираторным давлением (плато давления < 30 см вод. ст.) (средняя уверенность в оценке результата). Пациентам с тяжелым ОРДС настоятельно рекомендуется принимать положение тела лежа на животе в течение > 12 ч в сутки (средняя уверенность в оценке результата). Для больных со среднетяжелым или тяжелым ОРДС настоятельно не рекомендуется использовать высокочастотную осцилляторную вентиляцию в повседневной практике (высокая уверенность в оценке результата); желательнее применять более высокое положительное давление в конце выдоха (средняя уверенность в оценке результата) и маневры рекрутирования альвеол (низкая уверенность в оценке результата). Необходимы дополнительные доказательства для разработки однозначных рекомендаций по использованию экстракорпоральной мембранной оксигенации при тяжелом ОРДС. **Заключение.** Коллективом авторов сформулирована целесообразность рекомендаций по отдельным методам вентиляционной коррекции у взрослых пациентов с ОРДС. Врачи, занимающиеся лечением больных с ОРДС, должны индивидуально подходить к выбору терапии у каждого пациента, особенно по вопросам, в отношении которых разработаны условные рекомендации.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром у взрослых, искусственная вентиляция легких, клинические рекомендации, дыхательный объем, давление в конце выдоха, инспираторное давление, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Для цитирования: Искусственная вентиляция легких у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Официальные клинические рекомендации Американского торакального общества, Европейского общества интенсивной терапии и Общества критических состояний в медицине. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 399–410. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-4-399-410

Mechanical Ventilation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome

An Official Clinical Guideline of American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine

Adopted from: Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C., Hodgson C.L., Munshi L., Walkey A.J., Adhikari N.K.J., Amato M.B.P., Branson R., Brower R.G., Ferguson N.D., Gajic O., Gattinoni L., Hess D., Mancebo J., Meade M.O., McAuley D.F., Pesenti A., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Rubin E., Seckel M., Slutsky A.S., Talmor D., Thompson B. T., Wunsch H., Uleryk E., Brozek J., Brochard L.J. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017; 195 (9): 1253–1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST

Abstract

The aim of this guideline is to provide clinical recommendation on the use of mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods.** This guideline is based on systematic review and metaanalysis of available literature on the use of mechanical ventilation in adult patients with ARDS. **Results.** All patients with ARDS should be mechanically ventilated with the use of lower tidal volumes (4–8 ml/kg predicted bodyweight) and lower inspiratory pressures (plateau pressure, 30 cm H₂O). In severe ARDS, the prone positioning for more than 12 h/d is strongly recommended. In patients with moderate to severe ARDS, routine use of high-frequency oscillatory ventilation is not recommended;

a conditional recommendation has been developed for the use of higher positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers. CuOP – ently, there is not enough evidence for the use of extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe ARDS. **Conclusions.** Practical recommendations on selected methods to coOP – ect ventilation disturbances in adult patients with ARDS have been developed. Clinicians involved in the management of patients with ARDS should use personalized approach to the treatment of these patients.

Key words: acute respiratory distress syndrome, adults, mechanical ventilation, guideline, end-expiratory pressure, tidal volume, inspiratory pressure, extracorporeal membrane oxygenation.

For citation: Mechanical Ventilation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. An Official Clinical Guideline of American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 399–410 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-399-410

Обзор рекомендаций

Целью данных клинических рекомендаций (КР) является анализ существующих сегодня доказательств применения аппаратной вентиляции легких и сопутствующих лечебных методик у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). В клинической практике, особенно в отдельных специфических ситуациях, важно учитывать не только качество каждой рекомендации, но и ее значение для больного, а также предпочтения самого пациента в лечении. Ни в одних КР невозможно учесть все индивидуальные особенности конкретного пациента и течения заболевания, поэтому врачи, больные, руководители здравоохранения и другие стороны, участвующие в лечении ОРДС у взрослых, не должны воспринимать данные КР как обязательные к исполнению. Наконец, в данных КР собрана информация только о больных с ОРДС, поэтому нет оснований экстраполировать эти рекомендации на больных с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью другой этиологии или на всех пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Резюме рекомендаций:

1. Сильные рекомендации разработаны для следующих методов лечения ОРДС: ИВЛ с использованием низких дыхательных объемов (НДО) (4–8 мл / кг должной массы тела – ДМТ) и низким инспираторным давлением (плато давления < 30 см вод. ст.) (средняя уверенность в оценке результата);
 - положение тела лежа на животе в течение > 12 ч в сутки при тяжелом ОРДС (средняя уверенность в оценке результата).
2. Разработаны сильные рекомендации **против** следующих методов лечения ОРДС:
 - высокочастотная осцилляторная вентиляция (ВЧОВ) в повседневной практике ведения среднетяжелого или тяжелого ОРДС (высокая уверенность в оценке результата).
3. Разработаны условные рекомендации для следующих методов лечения ОРДС:
 - высокое положительное давление в конце выдоха (средняя уверенность в оценке результата).
 - маневры рекрутирования альвеол (МРА) (низкая уверенность в оценке результата).
4. Для разработки однозначных рекомендаций по использованию (или неиспользованию) экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) при тяжелом ОРДС необходимы дополнительные доказательства.

В данных КР из-за ограниченного объема журнальной статьи не рассматривались некоторые режимы ИВЛ, например, вентиляция со сбрасываемым давлением в дыхательных путях и сопутствующие медикаментозные вмешательства, например, нейромышечная блокада. Эти вопросы войдут в будущие версии КР.

ОРДС – жизнеугрожающая форма дыхательной недостаточности, которая характеризуется воспалительным отеком легких, приводящим к тяжелой гипоксемии [1]. Тяжесть ОРДС классифицируется в соответствии со степенью гипоксемии (соотношение показателей парциального давления кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) и содержания кислорода во вдыхаемом воздухе (F_{iO_2})):

- легкая ($P_{aO_2} / F_{iO_2} = 201–300$);
- среднетяжелая ($P_{aO_2} / F_{iO_2} = 101–200$);
- тяжелая ($P_{aO_2} / F_{iO_2} \leq 100$) [2].

ОРДС встречается достаточно часто, сопровождается высокой летальностью и представляет собой важную проблему здравоохранения [3–5]. Несмотря на многолетние исследования, выбор методов лечения при этом заболевании ограничен; обычно лечение, основанное на симптоматической терапии, направленной на поддержание жизненно важных функций, направлено на патологический процесс, приведший к ОРДС [6] и [7]. С учетом того, что ИВЛ может вызвать потенциальное повреждение легких, современные исследования фокусируются на вентиляционных методиках и других лечебных мероприятиях, направленных на уменьшение т. н. вентиляционного повреждения легких (ВПЛ) [8]. Важно, что ОРДС не всегда распознается клиницистами, а эффективные методы лечения не используются [5]. Таким образом, существует потенциал для улучшения исходов ОРДС за счет улучшения использования терапевтических методов с доказанной эффективностью.

Методы

Состав авторского коллектива

Авторами данных КИ явилась многопрофильная группа исследователей (Комитет) с участием клинических эпидемиологов, физиологов и методистов разных специальностей, а также больных, перенесших ОРДС. На основе опыта каждого из членов авторского коллектива они были разделены на 3 подкомитета, отдельно выделен методический подкомитет в составе председателя, 2 экспертов по систематиче-

ским обзорам и методам составления КР и медицинского библиотекаря. В состав каждого подкомитета входил хотя бы один старший исследователь, осуществлявший руководство, и хотя бы один младший исследователь, оказывавший помощь в разработке рекомендаций и перенимавший клинический, исследовательский и методологический опыт у ведущих специалистов в данной области. Комитет возглавляли совместно член Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) и члены Европейского общества интенсивной терапии и Общества критических состояний в медицине.

Достижение соглашения и раскрытие конфликта интересов

Членами Комитета подписано положение о конфликте интересов. В начале каждого собрания членов Комитета председатель запрашивал информацию о вновь появившихся конфликтах интересов. Интересы ATS и Европейского общества интенсивной терапии и Общества критических состояний в медицине, а также любые коммерческие источники пополнения фондов этих обществ не влияли на разработку данных КР.

Совещания

На совещании Комитета во время Международной конференции ATS в Филадельфии (Пенсильвания, США, 2013) обсуждались цели данного проекта и определены конкретные клинические вопросы, требующие рассмотрения в данных КР. Методист ATS представил обзор системы GRADE для оценки силы рекомендаций. Предварительные результаты были представлены на Международном симпозиуме по интенсивной терапии и неотложной медицине в Брюсселе (Бельгия, 2014). Наконец, на Международной конференции в Сан-Диего (Калифорния, США, 2014) экспертами Комитета проанализировано резюме доказательств и разработан 1-й вариант КР. Отдельные вопросы, включая дополнительный поиск литературы, синтез доказательств и окончательный вариант рекомендаций, обсуждались по телефону и электронной почте.

Формулировка клинических проблем

Отобраны 6 клинических проблем, относящихся к вентиляционным методам ведения пациентов с ОРДС, находящихся в критическом состоянии. Для каждой клинической проблемы определены объективные показатели и их влияние на исход заболевания (от «не имеет значения» до «крайне важное значение» в соответствии с системой GRADE) [9]. Примером значимого показателя является летальность. Такая градация показателей нужна для того, чтобы сконцентрировать внимание на показателях, наиболее значимых для больного, переносящего ОРДС, и преодолеть возможные разногласия при принятии клинических решений.

Поиск литературы

Поиск литературы проводился по каждой из отобранных клинических проблем [10–15]. Проанализи-

рованы опубликованные систематические обзоры с помощью системы AMSTAR [16]. Также проводился поиск в базах данных MEDLINE, ENBASE, Регистре контролируемых исследований *Cochrane*, базе данных абстрактов обзоров OvidSP, CINAHL (EBSCOHost) и *Web of Science* (*Thomson Reuters*), начиная с даты последнего систематического обзора (август 2016 г.), без языковых ограничений. Кроме того, члены Комитета могли включать в обзор любые другие исследования, не выявленные при целенаправленном поиске.

Обзор доказательств и разработка клинических рекомендаций

Рандомизированные исследования и систематические обзоры выявлялись двумя независимыми экспертами по названиям и абстрактам. Эти же эксперты оценивали, насколько полный текст статьи соответствует нужной теме. Разногласия между экспертами разрешались достижением единого мнения. Риск систематических ошибок оценивался по методу Кокрейновского сотрудничества, который позволяет оценивать качество рандомизации, степень «ослепления» исследователей в отношении распределения пациентов по группам и оценки конечных показателей, полноту итоговых данных и т. д. [17].

Резюме доказательств по каждой клинической проблеме готовили эксперты Рабочей группы на основании принципов GRADE [18] (www.guideline-development.org). Резюме доказательств рассматривались всеми членами Рабочей группы, которые при необходимости вносили свои коррективы.

Затем членами Рабочей группы суммировались результаты рандомизированных исследований, сопоставимых по выборкам больных, вмешательствам и конечным показателям. В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных экспериментальной группы применялись различные вентиляционные методики, результаты которых объединялись (например, вентиляция с НДО, высоким положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ), МРА. При таком подходе ограничивался основной анализ каждой клинической проблемы по методу PICO ((*Patient or population* — пациент или популяция, *Intervention* — вмешательство, *Comparison* — сравнение, *Outcomes* — исходы). Все метаанализы выполнялись при использовании модели случайных эффектов в программе *RevMan 5.2* (*Cochrane Collaboration*, Оксфорд, Великобритания). Бинарные показатели представлялись как отношение рисков (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), непрерывные показатели — как взвешенная средняя разница с 95%-ным ДИ. В анализ включались все данные, соответствовавшие критериям включения. Суммарный анализ, представленный в данном документе, может отличаться от других опубликованных метаанализов из-за разных критериев отбора исследований для анализа. Уверенность в оценке результата по каждому показателю оценивалась по системе GRADE [19]. Рандомизированные исследования с высоким каче-

ством доказательств оценивались по риску систематических ошибок, нестабильности результатов, косвенности доказательств, неточности результатов и публикационным искажениям. Качество исследований могло повыситься при большой величине эффекта и дозовой зависимости результата. В целом уверенность в оценке результата по каждому показателю подразделялась на высокую, среднюю, низкую и очень низкую.

Для каждой рекомендации группой экспертов определялся уровень доказательности на основании системы GRADE с учетом качества доказательств, баланса между желательными и нежелательными последствиями вмешательства, значения для больного, приемлемости для всех сторон и клинической доступности. Все рекомендации явились результатом консенсуса. При совместном рассмотрении рекомендаций Комитетом учитывался уровень доказательности по системе GRADE и дополнительные исследования и метаанализ индивидуальных данных больного, а также соответствующие физиологические исследования, после чего вырабатывалась окончательная рекомендация и определялся ее статус — сильная или условная, за или против вмешательства. Сила рекомендации устанавливалась по принципам GRADE [20]. Для сильных рекомендаций использовалась фраза «Эксперты рекомендуют...», для условных — «Эксперты полагают...». Рекомендации, имеющие одинаковую силу, не должны интерпретироваться как одинаковые по значению, поскольку сила каждой рекомендации — результат сочетанного анализа множества разных факторов.

Таким образом, одинаковая сила рекомендаций может быть определена по разным причинам, например, одна рекомендация могла быть признана условной из-за очень низкой уверенности в оценке результата, а другая — из-за отсутствия уверенности в том, что потенциальная польза от ее применения превысит риск нежелательных последствий для данного больного.

Рекомендации по отдельным клиническим проблемам

Клиническая проблема 1. Следует ли применять искусственную вентиляцию легких у больных с низким дыхательным объемом и низким инспираторным давлением при остром респираторном дистресс-синдроме?

Введение. Поддерживающая терапия с ИВЛ остается краеугольным камнем ведения пациентов с ОРДС. Однако ИВЛ сама по себе может вызвать или усугубить повреждение легких, усилить недостаточность других органов и спровоцировать летальный исход у больного с ОРДС. Это предположение стало причиной изучения вентиляционных методик, направленных на ослабление ВПЛ.

Резюме доказательств. В 9 РКИ ($n = 1\ 629$) методики ИВЛ с ограничением дыхательного объема (4–8 мл / кг ДМТ: $50,00 \pm 0,91$ кг (рост — 152,4 см) — для мужчин и $45,5 \pm 0,91$ кг (рост — 152,4 см) — для

женщин) и инспираторного давления (давление плато < 30 см вод. ст., определяемое как давление, измеренное через 0,5 с инспираторной паузы) сравнивались с традиционными методиками (дыхательным объемом 10–15 мл / кг ДМТ) [21–28]. Средний ($\pm$ стандартное отклонение) дыхательный объем в группе НДО составил $6,8 \pm 1,2$ мл / кг ДМТ по сравнению с $11,4 \pm 1,1$ мл / кг ДМТ в группе традиционной вентиляции. Из основного анализа были исключены РКИ, в которых методика НДО комбинировалась с высоким ПДКВ, но эти исследования были включены в стратифицированный анализ чувствительности [21, 22]. Летальность среди больных, получавших НДО или традиционную ИВЛ, достоверно не различалась (7 исследований ($n = 1\ 481$); ОР — 0,87; 95%-ный ДИ — 0,70–1,08; средняя уверенность). Достоверной разницы по частоте баротравмы (3 исследования ($n = 1\ 029$); ОР — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,67–1,37; низкая уверенность) и числу дней без вентиляции (2 исследования ($n = 977$) — на 0,03 дня без вентиляции больше; 95%-ный ДИ — (–5,88) — 5,95; низкая уверенность) между группами также не получено. Методом метарегрессии выявлена достоверная обратная взаимосвязь между более высоким градиентом дыхательного объема (разница между дыхательными объемами в группах НДО и контрольных группах) и относительным риском летальности, связанным с НДО ($p = 0,002$), — в исследованиях с более высокой разницей между дыхательными объемами риск летальности был ниже в группах НДО. По результатам анализа чувствительности, в который также были включены исследования с комбинацией методик НДО и высокого ПДКВ, показано значительное снижение летальности на фоне методики НДО (9 исследований ($n = 1\ 629$); ОР — 0,80; 95%-ный ДИ — 0,66–0,98). По сравнению с исследованиями, в которых не использовалась комбинация НДО и высокого ПДКВ, летальность при комбинированной методике ИВЛ снижалась в большей степени (ОР — 0,58; 95%-ный ДИ — 0,41–0,82; $p = 0,05$).

Рекомендации. Эксперты рекомендуют использовать методику ограничения дыхательного объема (4–8 мл / кг ДМТ) и инспираторного давления (давление плато < 30 см вод. ст.) у взрослых больных с ОРДС, получающих ИВЛ (сильная рекомендация, средняя уверенность в оценке результата).

Обоснование и внедрение. Несмотря на то, что по данным основного анализа достоверной разницы в летальности не выявлено, границы ДИ совпали с наибольшим эффектом от вмешательства [29]; это подтверждает, что НДО могут снизить относительный риск летального исхода максимально на 30 %. Более того, в дополнительный анализ, в который были включены метарегрессия и анализ чувствительности, вошли все исследования (9 исследований; $n = 1\ 629$), при этом получено подтверждение клинически значимой пользы от НДО. Методом метарегрессии влияния разницы между дыхательными объемами в экспериментальных и контрольных группах на летальность в каждом РКИ подтвержден дозо-

зависимый эффект НДО [30, 31]. Начальные дыхательные объемы устанавливались на уровне 6 мл / кг ДМТ и могли повышаться до 8 мл / кг ДМТ при развитии двойного триггирования пациента или если инспираторное давление в дыхательных путях снижалось менее ПДКВ [25]. Таким образом, сильная рекомендация относительно НДО основана на средней уверенности в оценке влияния вмешательства на имеющий большое значение исход (летальность) и результатах дополнительного анализа и средней уверенностью в том, что нежелательные последствия вмешательства будут умеренно выраженными и что их можно избежать.

Направления дальнейших исследований. Баланс между потенциальной пользой и риском нежелательных последствий спонтанного дыхания у пациентов с ОРДС не изучался. Предполагается, что преимуществами спонтанного дыхания являются более хорошая оксигенация, более однородная аэрация, снижение потребности в седации и риска вентилиционной дисфункции диафрагмы [32]. Однако при этом не всегда возможно жестко контролировать дыхательный объем и инспираторное давление. Более того, в некоторых исследованиях предполагалось, что ранний перевод больного с ОРДС на управляемое дыхание уменьшает риск ВПЛ и при этом снижается летальность [33–35]. Это распространенная и сложная проблема в ведении пациентов с ОРДС. Для ее решения требуются клинические исследования со сравнением больных с ОРДС на спонтанном дыхании с частичной вспомогательной вентиляцией и на ИВЛ с жестким контролем дыхания. Кроме этого, чтобы выяснить, будет ли дальнейшее уменьшение дыхательного объема (например, < 4–6 мл / кг ДМТ) или плато инспираторного давления связано с более выраженным улучшением важных для больного исходов заболевания, необходимы РКИ [30, 36]. Наконец, в недавнем наблюдательном исследовании с использованием индивидуальных данных пациентов из нескольких РКИ показано, что движущее давление (*driving pressure*) (ΔP = давление плато – ПДКВ) является более точным прогностическим фактором исхода ОРДС, чем дыхательный объем или давление плато в отдельности [37]. Для оценки того, насколько вентилиционные методики, направленные на снижение ΔP , более эффективны по сравнению с таковыми, направленными на дыхательный объем или давление плато, необходимы дальнейшие исследования.

Клиническая проблема 2. Должна ли искусственная вентиляция легких при остром респираторном дистресс-синдроме проводиться в положении больного лежа на животе?

Введение. ИВЛ в прональном (лежа на животе) положении больного оценивалась как методика, улучшающая оксигенацию и рекрутирование легких при ОРДС. Механизмы, благодаря которым ИВЛ при прональном положении пациента достигает лучших результатов при ОРДС, включают улучшение вентилиционно-перфузионного отношения, повышение

конечного экспираторного легочного объема и снижение риска ВПЛ за счет более равномерного распределения дыхательного объема в легких и изменения механики движений грудной стенки [38]. В ранних исследованиях продемонстрировано улучшение оксигенации [39, 40], однако это не отразилось на летальности. Тем не менее по результатам дополнительного (*post-hoc*) анализа в подгруппах больных с более тяжелым поражением легких (например, с более тяжелой гипоксемией) доказаны преимущества ИВЛ при прональном положении больного [41].

Резюме доказательств. ИВЛ в прональном положении оценивалась в 8 РКИ ($n = 2\,129$; ОР – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,68–1,04; средняя уверенность) [39, 40, 42–47], по результатам которых достоверных различий в летальности больных, вентилируемых в положении лежа на животе или на спине, не выявлено. Однако при анализе подгрупп, отличавшихся по длительности пребывания больного в прональном положении, тяжести ОРДС и одновременной вентиляции с НДО, летальность снижалась при длительности пребывания пациента в прональном положении > 12 ч в сутки (5 исследований ($n = 1\,002$); ОР – 0,74; 95%-ный ДИ – 0,56–0,99; высокая уверенность) и у лиц со среднетяжелым или тяжелым ОРДС (5 исследований ($n = 1\,006$); ОР – 0,74; 95%-ный ДИ – 0,54–0,99; средняя уверенность; $p = 0,05$ для обоих случаев). Более того, экспертами проведен метаанализ индивидуальных данных больных из 4 ранних РКИ, в котором получена более низкая летальность у больных с тяжелым ОРДС [14]. Позже этот результат был подтвержден в исследовании PROSEVA (среднее $\pm$ стандартное отклонение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 100 \pm 30$ в группе лиц, вентилируемых в прональном положении) [47]. Прональное положение больного было достоверно связано с более высокой частотой обтурации эндотрахеальной трубки (3 исследования ($n = 1\,594$); ОР – 1,76; 95%-ный ДИ – 1,24–2,50; средняя уверенность) и развитием пролежней (3 исследования ($n = 1\,109$); ОР – 1,22; 95%-ный ДИ – 1,06–1,41; высокая уверенность). Достоверных различий в частоте баротравмы (4 исследования ($n = 988$); ОР – 0,77; 95%-ный ДИ – 0,48–1,24; средняя уверенность) не выявлено.

Рекомендации. Эксперты рекомендуют использовать прональное положение в течение > 12 ч в сутки у взрослых больных с тяжелым ОРДС (сильная рекомендация, уверенность в оценке результата – от средней до высокой).

Обоснование и внедрение. Эта сильная рекомендация основана на средней / высокой уверенности в оценке высокозначимого показателя (летальности) по результатам анализа подгрупп, а также анализа индивидуальных показателей пациентов, и на средней / высокой уверенности в том, что нежелательные последствия данной методики (обтурация эндотрахеальной трубки и пролежни) – не очень серьезные. Конечно, следует стремиться к тому, чтобы избежать и этих осложнений, но положительные эффекты данной методики перевешивают ее нежелательные

последствия. В то же время не все члены Комитета согласились с оценкой данной рекомендации как сильной, а не условной. Двое членов Комитета аргументировали свое несогласие тем, что сила рекомендации основана на анализе подгрупп в рамках единственного клинического исследования, а потенциальными рисками методики ИВЛ в прональном положении являются не только обтурация эндотрахеальной трубки и пролежни, но и повышенная потребность в седации и ограничение подвижности больного. Наконец, отсутствует согласие между экспертами об условной рекомендации по использованию ИВЛ в прональном положении у больных со среднетяжелым ОРДС ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ — 101–150) на основании критериев включения в исследовании PROSEVA [47] и низкой уверенности в балансе между желательными и нежелательными последствиями данной методики у лиц данной подгруппы.

Направления дальнейших исследований. РКИ последних лет, в которых продемонстрировано существенное уменьшение летальности больных с ОРДС, были выполнены в экспертных центрах с участием врачей, имеющих опыт проведения ИВЛ в прональном положении [47]. В связи с этим важно разработать специальную тактику внедрения данной методики в клиническую практику всех центров, участвующих в ведении больных с тяжелым ОРДС. Пока неизвестно, что обеспечивает протективное влияние на легкие — более высокое ПДКВ или прональное положение. В исследованиях с использованием пронального положения также применялись средние уровни ПДКВ [48]. Для оценки положительных эффектов более высокого ПДКВ во время ИВЛ в прональном положении больного требуются дальнейшие исследования.

Клиническая проблема 3. Должны ли пациенты с острым респираторным дистресс-синдромом получать высокочастотную осцилляторную вентиляцию?

Введение. При ВЧОВ применяются новые механизмы альвеолярной вентиляции, которые позволяют доставлять очень небольшие дыхательные объемы при более высоком среднем давлении в дыхательных путях [49]. ВЧОВ представляет собой привлекательный режим протекции легких за счет одновременно рекрутирования коллабированных участков легких и минимизации сжатия и растяжения легочной ткани во время дыхательного цикла [50, 51]. При проведении ВЧОВ требуется специальный опыт, больные должны находиться в состоянии глубокой седации для исключения спонтанного инспираторного усилия. В целом влияние ВЧОВ на исход ОРДС неоднозначно [13].

Резюме доказательств. ВЧОВ оценивалась в 6 РКИ ($n = 1\,715$) [52–57]. Из основного анализа, проведенного членами Комитета, были исключены исследования, в которых комбинировались разные методики ИВЛ (например, ВЧОВ с высоким ПДКВ) либо не разрешалось использование НДО в контрольных группах [52, 54, 55]. В основном анализе не получено

достоверной разницы в летальности между больными с ВЧОВ и контрольными группами (3 исследования ($n = 1\,371$); ОР — 1,14; 95%-ный ДИ — 0,88–1,48; высокая уверенность) [53, 56, 57]. Даже при включении в анализ результатов всех 6 исследований разницы в летальности оставалась недостоверной (6 исследований ($n = 1\,705$); ОР — 0,94; 95%-ный ДИ — 0,71–1,24; низкая уверенность). Однако экспертами учитывались доказательства, полученные в РКИ с использованием НДО и высокого ПДКВ в контрольной группе и получена значительно более высокая летальность на фоне применения ВЧОВ (ОР — 1,41; 95%-ный ДИ — 1,12–1,79) [57], а также в большом практическом РКИ, в котором преимуществ ВЧОВ не показано (корректированное отношение шансов — 1,03; 95%-ный ДИ — 0,75–1,40) [56]. Также отсутствовали достоверные различия по оксигенации через 24 ч вентиляции (5 исследований ($n = 1\,583$); парциальное напряжение кислорода — на 10 мм рт. ст. выше; 95%-ный ДИ — (–16) — 27 мм рт. ст.; средняя уверенность; напряжение углекислого газа через 24 ч вентиляции (5 исследований ($n = 1\,591$) — на 1 мм рт. ст. выше (95%-ный ДИ — (–3) — 5 мм рт. ст.; средняя уверенность) или частоте баротравмы (2 исследования ($n = 673$); ОР — 1,15; 95%-ный ДИ — 0,61–2,17; средняя уверенность).

Рекомендации. Эксперты рекомендуют не использовать ВЧОВ в повседневной практике лечения больных со среднетяжелым или тяжелым ОРДС (сильная рекомендация, уверенность в оценке результата — от средней до высокой).

Обоснование и внедрение. Данная КР основана преимущественно на результатах 2 многоцентровых РКИ последнего времени — в одном сообщается о существенном негативном влиянии ВЧОВ [57], в другом улучшения на фоне ВЧОВ не получено [56]. В сочетании с результатами собственного мета-анализа эта сильная рекомендация проистекает из средней / высокой уверенности в оценке влияния вмешательства на высокосignальные исходы (летальность) и из средней / высокой уверенности в том, что данное вмешательство вызывает значительные нежелательные последствия, избежание которых важно для пациента.

Направления дальнейших исследований. Учитывая недостаточный положительный эффект и потенциальный вред от ВЧОВ при ОРДС, продемонстрированный в большинстве РКИ последних лет, дальнейшие исследования этой методики должны проводиться после ее существенных изменений. Результаты могут измениться при понижении среднего давления в дыхательных путях для устранения их перерастяжения и гемодинамической нестабильности; возможной титрации среднего давления в дыхательных путях в зависимости от индивидуальной респираторной механики конкретного больного, например, от транспульмонального давления [58]; изменении частотных характеристик [45]. Наконец, необходимо уточнить роль ВЧОВ как экстренной терапии больных с тяжелым ОРДС и рефрактерной гипоксемией. Ожидается публикация результатов

метаанализа индивидуальных данных больных (IPDMA), принимавших участие в РКИ последних лет с применением ВЧОВ [56, 57], показания к применению этой методики при этом могут быть уточнены.

Клиническая проблема 4. Должны ли больные с острым респираторным дистресс-синдромом получать искусственную вентиляцию легких с более высоким или более низким положительным давлением в конце выдоха?

Введение. Несмотря на то, что при высоком ПДКВ может улучшиться рекрутирование альвеол, уменьшиться сдавление и растяжение легочной ткани при вентиляции, что может предотвратить ателектотравму у некоторых пациентов с ОРДС, потенциальный риск такого подхода заключается в повреждении легких за счет перерастяжения альвеол в конце выдоха, увеличении внутрипульмонального шунтирования крови, увеличении «мертвого» пространства и повышении легочного сосудистого сопротивления, что приводит к развитию легочного сердца.

Резюме доказательств. Более высокое ПДКВ по сравнению с более низким оценивалось в 8 РКИ ($n = 2\,728$) [21, 22, 59–64]. Среднее ПДКВ $\pm$ стандартное отклонение составило $15,16 \pm 3,6$ см вод. ст. в группе высокого ПДКВ vs $9,1 \pm 62,7$ см вод. ст. в группе низкого ПДКВ в 1-й день вентиляции. Из основного анализа экспертами исключены 2 исследования, в которых у контрольных больных не использовались НДО с низким ПДКВ [21, 22]. Не получено достоверной разницы в летальности у больных, получавших более высокое ПДКВ, по сравнению с более низким ПДКВ (6 исследований ($n = 2\,580$); ОР — 0,91; 95%-ный ДИ — 0,80–1,03; средняя уверенность) [59–64]. Применение вентиляции с высоким ПДКВ не сопровождалось существенными различиями в частоте баротравмы, недостаточности других органов или числе дней без вентиляции по сравнению с методиками с низким ПДКВ (средняя уверенность). Оксигенация ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) была достоверно выше в группах больных, в рандомизированном порядке получавших более высокое ПДКВ (на 61 мм рт. ст. выше; 95%-ный ДИ — 46–77 мм рт. ст.). Однако при разработке данных КР экспертами учтены также результаты метаанализа IPDMA, в который были включены 3 крупных РКИ [65], согласно которым показана более низкая летальность среди больных со среднетяжелым или тяжелым ОРДС ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$), получавших в рандомизированном порядке более высокое ПДКВ (корректированный ОР — 0,90; 95%-ный ДИ — 0,81–1,00) при отсутствии достоверного влияния на летальность больных с легким ОРДС (корректированный ОР — 1,29; 95%-ный ДИ — 0,91–1,83; $p = 0,02$ при сравнении с подгруппой среднетяжелого / тяжелого ОРДС).

Рекомендации. Эксперты полагают, что взрослые больные со среднетяжелым и тяжелым ОРДС должны получать ИВЛ с более низким ПДКВ (условная рекомендация, средняя уверенность в оценке результата).

Обоснование и внедрение. Учитывая важные преимущества метаанализа IPDMA перед традиционными метаанализами [66], данная рекомендация основана прежде всего на его результатах, которые подтверждают существенное снижение летальности у больных со среднетяжелым и тяжелым ОРДС [65]. В связи с тем, что в метаанализе IPDMA сочетались многочисленные разные методики, его результаты трудно применять в клинической практике. Целесообразно начать такую работу с внедрения методик с более высоким ПДКВ, которые использовались в большинстве РКИ, включенных в метаанализ IPDMA (например, в исследованиях ALVEOLI [59], LOV [60], ExPRESS [61]). Важно, что изменения ПДКВ влияют на инспираторное давление плато, и врачи должны оценивать риск и пользу повышения ПДКВ для каждого конкретного больного, если давление плато ≥ 30 см вод. ст. В сочетании с результатами метаанализа, выполненного экспертами, данная условная рекомендация сформулирована на основании средней уверенности в небольшом влиянии данного вмешательства на высокосignимые исходы заболевания (летальность) и средней уверенности в том, что нежелательные исходы, связанные с данным вмешательством, незначительны и стремление избежать их не имеет большого значения.

Направления дальнейших исследований. Наилучший способ подбора ПДКВ для пациентов с ОРДС остается неясным. Учитывая нестабильную эффективность подхода, при котором ПДКВ корректируется по уровню оксигенации [59, 60], предлагаются другие методы, основанные на легочной механике или визуализации легких, которые нуждаются в оценке в новых исследованиях [67]. Альтернативной стратегией может быть индивидуализированная титрация ПДКВ по целевому уровню транспульмонального давления плато. В пилотном РКИ с подбором ПДКВ по транспульмональному давлению были получены многообещающие результаты [62]. В настоящее время готовится крупное многоцентровое РКИ (EPVent2, *ClinicalTrials.gov* NCT01681225). Разработка и валидизация простых методов оценки рекрутирования легких, таких как реакция оксигенации на ПДКВ [68, 69], могут помочь в выявлении пациентов с ОРДС, у которых более высокое ПДКВ даст положительный результат с наибольшей вероятностью, и могут использоваться для отбора больных в дальнейшие РКИ по изучению эффектов высокого ПДКВ [32].

Клиническая проблема 5. Должны ли методики маневров рекрутирования альвеол использоваться у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом?

Введение. У больных с ОРДС развиваются ателектазы, в частности из-за увеличения веса легких за счет альвеолярного и интерстициального отека [70]. Ателектазы усиливают повреждение легких при ИВЛ в связи с уменьшением легочного объема, участвующего в дыхании [22], и усилением давления на границе ателектазированного и аэрированного уча-

стков легкого и участков альвеол, участвующих и не участвующих в дыхательном цикле [23]. Уменьшить ателектазирование легкого и повысить легочный объем в конце выдоха можно благодаря высокому ПДКВ или МРА легких [70–72]. К МРА относятся транзитное повышение давления в дыхательных путях для «открытия» (рекрутирования) коллабированного легкого и увеличения количества альвеол, участвующих в дыхании [73]. Описано множество маневров рекрутирования, в т. ч. пролонгированное высокое постоянное давление в дыхательных путях (30–40 мм вод. ст.), прогрессивное повышение ПДКВ при постоянном ведущем давлении [63] и высокое ведущее давление [74]. МРА обычно приводят к кратковременному физиологическому улучшению, включая уменьшение внутрилегочного шунтирования и повышение легочного комплаенса [72, 73], но также могут сопровождаться осложнениями, в т. ч. гемодинамической нестабильностью и баротравмой [74].

Резюме доказательств. МРА оценивались в 6 исследованиях ($n = 1\,423$) [21, 60, 63, 64, 75, 76]. Виды МРА значительно различались в разных исследованиях, и из основного анализа, выполненного экспертами, были исключены 5 исследований, в которых МРА применялись вместе с высоким ПДКВ [21, 60, 63, 64, 75]. В единственном оставшемся исследовании, в котором не использовались комбинированные методики ИВЛ, применение МРА было связано со значительным снижением летальности (1 исследование ($n = 110$); ОР – 0,62; 95%-ный ДИ – 0,39–0,98; низкая уверенность) [76]. При анализе результатов всех 6 исследований при использовании МРА также существенно снижалась летальность (6 исследований ($n = 1\,423$); ОР – 0,81; 95%-ный ДИ – 0,69–0,95; средняя уверенность). Несмотря на то, что в 5 исследованиях из 6 использовалась комбинация МРА с высоким ПДКВ, неоднородность результатов отсутствовала ($p = 0,21$). Использование МРА также сопровождалось более высокой оксигенацией (отношение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) через 24 ч вентиляции (6 исследований ($n = 1\,400$); на 52 мм рт. ст. выше; 95%-ный ДИ – 23–81; низкая уверенность), при этом снижалась потребность в экстренной терапии (2 исследования ($n = 1\,003$); ОР – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,35–0,93; средняя уверенность). При МРА не увеличивались частота баротравмы (4 исследования ($n = 1\,293$); ОР – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,46–1,55; низкая уверенность) и гемодинамическая нестабильность (3 исследования ($n = 330$); ОР – 1,30; 95%-ный ДИ – 0,92–1,83).

Рекомендации. Эксперты полагают, что МРА должны использоваться у взрослых пациентов с ОРДС (условная рекомендация, уверенность в оценке результатов – от средней до высокой).

Обоснование и внедрение. Несмотря на то, что частота гемодинамической нестабильности (обычно называемой преходящей гипотензией) существенно различалась между исследованиями, следует с осторожностью использовать МРА у больных в состоянии гиповолемии или шока. Эта условная рекоменда-

ция основана на средней / высокой уверенности в небольшом либо умеренном влиянии на высокозначимые исходы (летальность) с учетом косвенности результатов большинства включенных в анализ исследований (в связи с сильным влиянием на результат других методик ИВЛ, применявшихся одновременно с МРА) и низкой / средней уверенности в том, что нежелательные эффекты вмешательства выражены умеренно и не имеют большого значения.

Направления дальнейших исследований. Остаются неизвестными оптимальные методы и время начала МРА и целевая популяция больных, а также роль одновременного изменения ПДКВ. Эти вопросы требуют дальнейших исследований. В настоящее время проводятся 2 РКИ (ART, *ClinicalTrials.gov* NCT01374022 и PHARLAP, *ClinicalTrials.gov* NCT01667146), по данным которых будет представлена дополнительная информация об эффективности МРА в повседневной практике ведения больных с ОРДС; указанные исследования могут оказать влияние на уверенность в оценке результатов применения этой методики.

Клиническая проблема 6. Показана ли пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом экстракорпоральная мембранная оксигенация?

Введение. Вено-венозная ЭКМО (ВВ ЭКМО) – это система, забирающая кровь из крупной центральной вены и перекачивающая ее через газообменный аппарат, который насыщает кровь кислородом и удаляет из нее углекислый газ. Затем кровь реинфузируется обратно в крупную центральную вену [77]. Первоначальные результаты применения ЭКМО были неутешительными [78, 79], но затем методика экстракорпоральной поддержки была улучшена и в последние годы после обнадеживающих результатов, полученных во время пандемии гриппа А/Н1N1 (2009) [80–82], широко применяется во многих странах. Несмотря на рост применения ВВ ЭКМО у больных с ОРДС [83], доказательства эффективности этой методики ограничены, особенно при тяжелом ОРДС [79, 84].

Резюме доказательств. В единственном РКИ пациенты с ОРДС ($n = 180$) были рандомизированы для продолжения лечения в своем стационаре с помощью традиционной ИВЛ без использования ЭКМО либо для перевода в один специализированный стационар с возможностью выполнения ВВ ЭКМО [85]. В этом исследовании различий в летальности в группах пациентов не получено (ОР – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,53–1,06; низкая уверенность). По данным дополнительного метаанализа, в который были включены наблюдательные исследования, достоверных различий в летальности также не выявлено (8 исследований ($n = 1\,151$); ОР – 0,96; 95%-ный ДИ – 0,67–1,39; очень низкая уверенность); не получено и значительной разницы по частоте жизнеугрожающих кровотечений между группами больных (3 исследования ($n = 371$); ОР – 2,77; 95%-ный ДИ – 0,44–17,34; очень низкая уверенность).

Рекомендации. Для разработки четких КР «за» или «против» использования ЭКМО у пациентов с тяжелым ОРДС необходимы дополнительные доказательства. На промежуточном этапе эксперты рекомендуют включать больных с тяжелым ОРДС, получающих ЭКМО, в клинические исследования с оценкой клинических конечных показателей.

Обоснование и внедрение. В настоящее время для выработки КР по использованию ЭКМО у пациентов с ОРДС недостаточно доказательной информации. В единственном РКИ, посвященном этой проблеме [85], отмечены следующие недостатки:

- использование комбинированных конечных показателей (например, выживаемость без инвалидизации в течение 6 мес.);
- неполное применение данного вмешательства (24 % больных, рандомизированных в группу ЭКМО, не получали этого лечения);
- отсутствие стандартизованного НДО в контрольной группе;
- одновременное применение других методик ИВЛ во время транспортировки больных в специализированный стационар. В настоящее время экспертами рекомендуется применять протективную легочную вентиляцию и раннее медикаментозное лечение тяжелого ОРДС, прежде чем прибегать к ЭКМО.

Направления дальнейших исследований. Дальнейшие исследования нужны для подтверждения потенциальной эффективности ЭКМО у пациентов с тяжелым ОРДС, а также уточнения роли экстракорпоральной поддержки у больных с легким или среднетяжелым ОРДС [86]. В настоящее время проводится международное многоцентровое РКИ, в котором сравнивается ВВ ЭКМО и традиционная ИВЛ (EOLIA, *ClinicalTrials.gov* NCT01470703). Другой тип экстракорпоральной поддержки, такой как экстракорпоральное удаление CO₂ (ECCO₂R), также может играть определенную роль в ультрапротективной ИВЛ у пациентов с ОРДС, т. к. позволяет еще больше уменьшить дыхательный объем и снизить давление в дыхательных путях [87, 88]. В настоящее время планируется многоцентровое пилотное исследование (дизайн — крупное многоцентровое РКИ с оценкой эффективности) по изучению возможности использования ECCO₂R для уменьшения у больных со среднетяжелым / тяжелым ОРДС дыхательного объема до 4 мл / кг ДМТ (SUPERNOVA, *ClinicalTrials.gov* NCT02282657). Кроме того, вскоре планируется проведение многоцентрового исследования с изучением использования ECCO₂R с целевым дыхательным объемом 3 мл / кг ДМТ у пациентов со среднетяжелой гипоксемической дыхательной недостаточностью (REST, *ClinicalTrials.gov* NCT02654327).

Заключение

В последние десятилетия достигнуты существенные успехи в вентиляционном ведении пациентов с ОРДС. Ожидается, что в дальнейших редакциях КР будут затронуты вопросы лекарственной терапии,

направленной на облегчение ИВЛ (например, нейромышечной блокады), вспомогательных мероприятий (например, ингаляционных вазодилаторов) и других режимов вентиляции (например, вентиляция со сбрасыванием давления в дыхательных путях). Врачи, занимающиеся ведением пациентов с ОРДС, должны персонифицировать решения по лечению таких больных, особенно в вопросах, по которым разработаны только условные рекомендации, и тщательно сопоставлять пользу и риск каждого вмешательства.

Преимущества комбинированного применения методик ИВЛ, описанных в данных КР, изучены недостаточно по сравнению с их последовательным применением, поэтому такие рекомендации не включены в данный документ. В большинстве исследований последних лет, посвященных вентиляционным вмешательствам, применялась ИВЛ с НДО [70]. Новые аналитические стратегии, такие как сетевой метаанализ, и новые РКИ могут предоставить дополнительную информацию по важным вопросам такого ведения. Сопоставление результатов исследований улучшится после стандартизации конечных показателей для больных, получающих ИВЛ [89]. Наконец, по мере появления новых доказательств данные КР должны обновляться.

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.

Adapted translation — Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

Список сокращений

ATS (*American Thoracic Society*) — Американское торакальное общество

ECCO₂R — экстракорпоральное удаление CO₂

FiO₂ — содержание кислорода во вдыхаемом воздухе

PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови

PICO (*Patient or population, Intervention, Comparison, Outcomes*) — Пациент или Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исходы

ВВ ЭКМО — вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ВПЛ — вентиляционное повреждение легких

ВЧОВ — высокочастотная осцилляторная вентиляция

ДИ — доверительный интервал

ДМТ — должная масса тела

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

КР — клинические рекомендации

МРА — маневры рекрутирования альвеол

НДО — низкий дыхательный объем

ОР — отношение рисков

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

ПДКВ — положительное давление в конце выдоха

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

Литература / References

1. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334–1349. DOI: 10.1056/NEJM200005043421806.

2. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
3. Rubenfeld G.D., Caldwell E., Peabody E. et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (16): 1685–1693. DOI: 10.1056/NEJMoa050333.
4. Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A. et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (14): 1293–1304. DOI: 10.1056/NEJMoa1011802.
5. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016; 315 (8): 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
6. Duggal A., Ganapathy A., Ratnapalan M., Adhikari N.K. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome: systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81 (5): 567–588.
7. Fan E., Needham D.M., Stewart T.E. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2005; 294 (22): 2889–2896. DOI: 10.1001/jama.294.22.2889.
8. Slutsky A.S., Ranieri V.M. Ventilator-induced lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (22): 2126–2136. DOI: 10.1056/NEJMr1208707.
9. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 395–400. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
10. Burns K.E., Adhikari N.K., Slutsky A.S. et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2011; 6 (1): e14623. DOI: 10.1371/journal.pone.0014623.
11. Dasenbrook E.C., Needham D.M., Brower R.G., Fan E. Higher PEEP in patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Care*. 2011; 56 (5): 568–575. DOI: 10.4187/respcare.01011.
12. Hodgson C., Keating J.L., Holland A.E. et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (2): CD006667. DOI: 10.1002/14651858.CD006667.
13. Sud S., Sud M., Friedrich J.O. et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2010; 340: c2327. DOI: 10.1136/bmj.c2327.
14. Gattinoni L., Carlesso E., Taccone P. et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76 (6): 448–454.
15. Munshi L., Telesnicki T., Walkey A., Fan E. Extracorporeal life support for acute respiratory failure: A systematic review and metaanalysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (5): 802–810. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201401-012OC.
16. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC. Med. Res. Methodol.* 2007; 7: 10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10.
17. Higgins J.P., Altman D.G., Gøtzsche P.C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br. Med. J.* 2011; 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
18. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction–GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 383–394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
19. Balshem H., Helfand M., Schünemann H.J. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 401–406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
20. Andrews J.C., Schünemann H.J., Oxman A.D. et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation–determinants of a recommendation's direction and strength. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66 (7): 726–735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
21. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (6): 347–354. DOI: 10.1056/NEJM199802053380602.
22. Villar J., Kacmarek R.M., Pérez-Méndez L., Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (5): 1311–1318. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01.
23. Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E. et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome: the Multi-center Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1831–1838. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9801044.
24. Brower R.G., Shanholtz C.B., Fessler H.E. et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (8): 1492–1498.
25. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
26. East T.D., Heermann L.K., Bradshaw R.L. et al. Efficacy of computerized decision support for mechanical ventilation: results of a prospective multi-center randomized trial. *Proc. AMIA Symp.* 1999: 251–255.
27. Orme J., Romney J.S., Hopkins R.O. et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (5): 690–694. DOI: 10.1164/rccm.200206-542OC.
28. Wu G., Lu B. [The application of low tidal volume pressure-controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1998; 23 (1): 57–58 (in Chinese).
29. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (12): 1283–1293. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.
30. Needham D.M., Colantuoni E., Mendez-Tellez P.A. et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *Br. Med. J.* 2012; 344: e2124. DOI: 10.1136/bmj.e2124.
31. Needham D.M., Yang T., Dinglas V.D. et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (2): 177–185. DOI: 10.1164/rccm.201409-1598OC.
32. Gama de Abreu M., Güldner A., Pelosi P. Spontaneous breathing activity in acute lung injury and acute respiratory

- distress syndrome. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2012; 25 (2): 148–155. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283504bde.
33. Yoshida T., Uchiyama A., Matsuura N. et al. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (5): 1578–1585. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182451c40.
 34. Yoshida T., Uchiyama A., Matsuura N. The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 536–545. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182711972.
 35. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A. et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1107–1116. DOI: 10.1056/NEJMoa1005372.
 36. Hager D.N., Krishnan J.A., Hayden D.L., Brower R.G. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (10): 1241–1245. DOI: 10.1164/rccm.200501-048CP.
 37. Amato M.B., Meade M.O., Slutsky A.S. et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (8): 747–755. DOI: 10.1056/NEJMsa1410639.
 38. Gattinoni L., Pesenti A., Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (11): 1909–1915. DOI: 10.1007/s00134-013-3066-x.
 39. Guérin C., Gaillard S., Lemasson S. et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292 (19): 2379–2387. DOI: 10.1001/jama.292.19.2379.
 40. Taccone P., Pesenti A., Latini R. et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 302 (18): 1977–1984. DOI: 10.1001/jama.2009.1614.
 41. Sud S., Friedrich J.O., Taccone P. et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (4): 585–599. DOI: 10.1007/s00134-009-1748-1.
 42. Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A. et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (8): 568–573. DOI: 10.1056/NEJMoa010043.
 43. Voggenteiter G., Aufmkolk M., Stiletto R.J. et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury – a prospective randomized trial. *J. Trauma.* 2005; 59 (2): 333–341; discussion 341–343. DOI: 10.1097/01.ta.0000179952.95921.49.
 44. Mancebo J., Fernández R., Blanch L. et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (11): 1233–1239. DOI: 10.1164/rccm.200503-353OC.
 45. Chan M.C., Hsu J.Y., Liu H.H. et al. Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia. *J. Formos. Med. Assoc.* 2007; 106 (9): 708–716. DOI: 10.1016/S0929-6646(08)60032-7.
 46. Fernández R., Trenchs X., Klamburg J. et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (8): 1487–1491. DOI: 10.1007/s00134-008-1119-3.
 47. Guérin C., Reignier J., Richard J.C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (23): 2159–2168. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103.
 48. Beitler J.R., Guérin C., Ayzac L. et al. PEEP titration during prone positioning for acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2015; 19: 436. DOI: 10.1186/s13054-015-1153-9.
 49. Slutsky A.S., Drazen J.M. Ventilation with small tidal volumes. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (9): 630–631. DOI: 10.1056/NEJMp020082.
 50. Fessler H.E., Derdak S., Ferguson N.D. et al. A protocol for high-frequency oscillatory ventilation in adults: results from a roundtable discussion. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (7): 1649–1654. DOI: 10.1097/01.CCM.0000269026.40739.2E.
 51. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992; 18 (6): 319–321.
 52. Derdak S., Mehta S., Stewart T.E. et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (6): 801–808. DOI: 10.1164/rccm.2108052.
 53. Shah S., Findlay G. Prospective study comparing HFOV versus CMV in patients with ARDS. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (1): S84.
 54. Bollen C.W., van Well G.T., Sherry T. et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit. Care.* 2005; 9 (4): R430–439. DOI: 10.1186/cc3737.
 55. Mentzelopoulos S.D., Malachias S., Zintzaras E. et al. Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 635–647. DOI: 10.1183/09031936.00158810.
 56. Young D., Lamb S.E., Shah S. et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (9): 806–813. DOI: 10.1056/NEJMoa1215716.
 57. Ferguson N.D., Cook D.J., Guyatt G.H. et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (9): 795–805. DOI: 10.1056/NEJMoa1215554.
 58. Henderson W.R., Dominelli P.B., Griesdale D.E. et al. Airway pressure and transpulmonary pressure during high-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *Can. Respir. J.* 2014; 21 (2): 107–111. DOI: 10.1155/2014/163293.
 59. Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N. et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (4): 327–336. DOI: 10.1056/NEJMoa032193.
 60. Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299 (6): 637–645. DOI: 10.1001/jama.299.6.637.
 61. Mercat A., Richard J.C., Vielle B. et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299 (6): 646–655. DOI: 10.1001/jama.299.6.646.
 62. Talmor D., Sarge T., Malhotra A. et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury.

- N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (20): 2095–2104. DOI: 10.1056/NEJMoa0708638.
63. Hodgson C.L., Tuxen D.V., Davies A.R. et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2011; 15 (3): R133. DOI: 10.1186/cc10249.
 64. Kacmarek R.M., Villar J., Sulemanji D. et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (1): 32–42. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001383.
 65. Briel M., Meade M., Mercat A. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010; 303 (9): 865–873. DOI: 10.1001/jama.2010.218.
 66. Stewart L.A., Tierney J.F. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval. Health Prof.* 2002; 25 (1): 76–97. DOI: 10.1177/0163278702025001006.
 67. O’Gara B., Fan E., Talmor D.S. Controversies in the management of severe ARDS: optimal ventilator management and use of rescue therapies. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36 (6): 823–834. DOI: 10.1055/s-0035-1564889.
 68. Grasso S., Mascia L., Del Turco M. et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology.* 2002; 96 (4): 795–802.
 69. Goligher E.C., Kavanagh B.P., Rubenfeld G.D. et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome: a secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (1): 70–76. DOI: 10.1164/rccm.201404-0688OC.
 70. Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (17): 1775–1786. DOI: 10.1056/NEJMoa052052.
 71. Crotti S., Mascheroni D., Caironi P. et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (1): 131–140. DOI: 10.1164/ajrccm.164.1.2007011.
 72. Borges J.B., Okamoto V.N., Matos G.F. et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (3): 268–278. DOI: 10.1164/rccm.200506-976OC.
 73. Lim S.C., Adams A.B., Simonson D.A. et al. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (12): 2371–2377. DOI: 10.1097/01.CCM.0000147445.73344.3A.
 74. Fan E., Wilcox M.E., Brower R.G. et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (11): 1156–1163. DOI: 10.1164/rccm.200802-335OC.
 75. Huh J.W., Jung H., Choi H.S. et al. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2009; 13 (1): R22. DOI: 10.1186/cc7725.
 76. Xi X.M., Jiang L., Zhu B. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2010; 123 (21): 3100–3105.
 77. Del Sorbo L., Cypel M., Fan E. Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (2): 154–164. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70197-8.
 78. Zapol W.M., Snider M.T., Hill J.D. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. *JAMA.* 1979; 242 (20): 2193–2196. DOI: 10.1001/jama.1979.03300200023016.
 79. Morris A.H., Wallace C.J., Menlove R.L. et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (2, Pt 1): 295–305. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306022.
 80. Davies A., Jones D., Bailey M. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009; 302 (17): 1888–1895. DOI: 10.1001/jama.2009.1535.
 81. Noah M.A., Peek G.J., Finney S.J. et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA.* 2011; 306 (15): 1659–1668. DOI: 10.1001/jama.2011.1471.
 82. Pham T., Combes A., Chevret S. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (3): 276–285. DOI: 10.1164/rccm.201205-0815OC.
 83. Barbaro R.P., Odetola F.O., Kidwell K.M. et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (8): 894–901. DOI: 10.1164/rccm.201409-1634OC.
 84. Cooper D.J., Hodgson C.L. Extracorporeal membrane oxygenation rescue for H1N1 acute respiratory distress syndrome: equipoise regained. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (3): 224–226. DOI: 10.1164/rccm.201211-2052ED.
 85. Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R. et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9698): 1351–1363. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2.
 86. Combes A., Brodie D., Bartlett R. et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (5): 488–496. DOI: 10.1164/rccm.201404-0630CP.
 87. Terragni P.P., Del Sorbo L., Mascia L. et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology.* 2009; 111 (4): 826–835. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181b764d2.
 88. Bein T., Weber-Carstens S., Goldmann A. et al. Lower tidal volume strategy ($\approx$ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (5): 847–856. DOI: 10.1007/s00134-012-2787-6.
 89. Blackwood B., Clarke M., McAuley D.F. et al. How outcomes are defined in clinical trials of mechanically ventilated adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (8): 886–893. DOI: 10.1164/rccm.201309-1645PP.

Поступила 16.09.18
Received September 16, 2018

Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования CLOUD

С.Н.Авдеев¹, А.С.Белевский², А.В.Ежов³, Н.Э.Костина⁴, Е.Д.Баздырев⁵, А.Н.Аргунова⁶, Е.И.Ванькова⁷, Р.Я.Нильк⁸, В.А.Петраковская⁹, Г.В.Изымова⁹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281;
- 4 – Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Воронеж, Московский проспект, 151;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;
- 6 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова»: 677000, Республика Саха (Якутия), Якутск, ул. Белинского, 58;
- 7 – Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 17 г. Казани»: 420032, Республика Татарстан, Казань, Кировский, ул. Гладилова, 28 / 5;
- 8 – Санкт-Петербургское Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения «Городская больница № 38 им. Н.А.Семашко» 196601, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Госпитальная, 7 / 2, литер А;
- 9 – Общество с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 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

Ежов Андрей Владимирович — д. м. н., доцент, профессор кафедры «Врач общей практики внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (912) 465-67-58; e-mail: andigel2@rambler.ru

Костина Наталья Эдуардовна — к. м. н., заведующая отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», главный внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения Воронежской области; тел.: (960) 102-42-40; e-mail: kostina@okb.vrn.ru

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

Аргунова Аграфена Николаевна — к. м. н., доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология», главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия); тел.: (4112) 36-30-46; e-mail: an.argunova@s-vfu.ru

Ванькова Елена Ивановна — врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 17 г. Казани»; тел.: (843) 554-44-53; e-mail: vankova-e@mail.ru

Нильк Ростислав Ярославович — к. м. н., заведующий кардиопульмонологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 38 им. Н.А.Семашко»; тел.: (981) 815-26-83; e-mail: rostn@mail.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

Изымова 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

Цель. В рамках наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования проанализированы терапевтическая тактика (включая различные режимы использования глюкокортикостероидов (ГКС)), назначаемая с учетом рекомендаций Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2014) пациентам с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени, включая тактику лечения обострений, а также причины смены терапии. **Материалы и методы.** Изучены данные больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ ($n = 1\,029$) тяжелой и крайне тяжелой степени, установленной при выписке из стационара с помощью заключительной спирометрии. Оценены демографические данные, социально-экономический, клинический, профессиональный статус пациентов, а также распределение больных по клиническим фенотипам согласно Чешской классификации, информация о фармакотерапии ХОБЛ, статусе курения, состоянии здоровья, качестве жизни и вновь выявленных значимых сопутствующих заболеваниях. **Результаты.** Установлено, что наиболее распространенными являлись фенотип хронического бронхита и фенотип с частыми обострениями ХОБЛ. У 795 (77,3 %) пациентов классифицирована III степень тяжести ограничения скорости воздушного потока по GOLD, у 234 (22,7 %) — IV. Лечение в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) получали 95 % пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ; в течение 12 мес. наблюдения 85,8 % больных назначались ингаляционные ГКС (иГКС) не реже 1 раза либо в виде монотерапии, либо в составе фиксированной комбинации

с длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА). Терапевтическая тактика назначения ИГКС была изменена у 89 (10,45 %) пациентов в течение первых 3 мес. после выписки из стационара. Чаще всего (около 29 % случаев) терапия корректировалась по причине обострения ХОБЛ, другими частыми причинами являлись высокая стоимость медикаментов (25,4 %) и отсутствие лекарств в льготном списке препаратов (21 %). **Заключение.** В течение 12 мес. наблюдения практически у всех больных терапевтическая тактика соответствовала лечению, рекомендованному GOLD (2014). Преобладающая доля фармакологического лечения, предписанного для ХОБЛ, в течение периода наблюдения включает ИГКС либо в режиме монотерапии, либо в составе фиксированной комбинации с ДДБА. Терапия ХОБЛ, назначенная в момент выписки из стационара, в течение 12 мес. наблюдения была изменена примерно у 59 % пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тяжелая и очень тяжелая ХОБЛ, частые обострения, глюкокортикоиды, рекомендации GOLD (2014), смена терапии.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Белевский А.С., Езов А.В., Костина Н.Э., Баздырев Е.Д., Аргунова А.Н., Ванькова Е.И., Нильк Р.Я., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования CLOUD. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423

Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and approaches to treatment of acute exacerbations of COPD in Russian Federation: results of non-interventional study CLOUD

Sergey N. Avdeev¹, Andrey S. Belevskiy², Andrey V. Ezhov³, Natal'ya E. Kostina⁴, Evgeniy D. Bazdyrev⁵, Agrafena N. Argunova⁶, Elena I. Van'kova⁷, Rostislav Ya. Nil'k⁸, Vera A. Petrakovskaya⁹, Galina V. Izyumova⁹

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

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

3 – Izhevsk Federal State Medical Academy; Healthcare Ministry of Russia: ul. Kommunarov 281, Izhevsk, 426034, Russia;

4 – Voronezh Regional Teaching Hospital No.1: Moskovskiy prospect 151, Voronezh, 394066, Russia;

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

6 – M.K.Ammosov Federal North-Eastern University: ul. Belinskogo 58, Yakutsk, 677000, Russia;

7 – Kazan' City Outpatient Clinic No.17: ul. Gladilova 28/5, Kirovskiy, Kazan', 420032, Tatarstan Republic, Russia;

8 – N.A.Semashko Saint-Petersburg City Hospital No.38: ul. Gospital'naya 7/2, build. A, Pushkin, Saint-Petersburg, 196601, Russia;

9 – 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 Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); 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 State 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

Andrey V. Ezhov, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Professor, Department of General Practice of Internal Medicine with the Course of Emergency Care, Izhevsk Federal State Medical Academy; Healthcare Ministry of Russia; (912) 465-67-58; e-mail: andigel2@rambler.ru

Natal'ya E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of Department, Voronezh Regional Teaching Hospital No.1; Chief Pulmonologist of Voronezh Region; tel.: (960) 102-42-40; e-mail: kostina@okb.vrn.ru

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

Agrafena N. Argunova, Candidate of Medicine, Associated Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Occupational Diseases, and Clinical Pharmacology, Chief Pulmonologist, the Republic of Sakha Yakutia; tel.: (4112) 36-30-46; e-mail: an.argunova@s-vfu.ru

Elena I. Van'kova, a pulmonologist, Kazan' City Outpatient Clinic No. 17; tel.: (843) 554-44-53; e-mail: vankova-e@mail.ru

Rostislav Ya. Nil'k, Candidate of Medicine, Head of Cardiorespiratory Department, N.A.Semashko Saint-Petersburg City Hospital No.38; tel.: (981) 815-26-83; e-mail: rostn@mail.ru

Vera A. Petrakovskaya, Candidate of Medicine, Medical Manager, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; tel.: (495) 799-56-99 (ext. 1166); e-mail: Vera.Petrakovskaia@astrazeneca.com

Galina V. Izyumova, Head of Therapeutic Field, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; tel.: (495) 799-56-99 (ext. 1500); e-mail: izyumova.galina@astrazeneca.com

Abstract

The objective of this study was to describe pharmacological management (including different schemes of glucocorticoid therapy) of patients with severe and very severe COPD, management of acute exacerbation of COPD (AECOPD) and causes of change in the therapy. **Methods.** This was an observational multicenter descriptive study. The study involved 1,029 patients admitted to a hospital due to AECOPD. Demographic, social and economic data and patients' distribution to clinical phenotypes according to the Czech classification, history of COPD, serious comorbidity, pharmacotherapy for COPD, smoking status, occupational history, health status and quality of life were analyzed. **Results.** Phenotypes of chronic bronchitis and of frequent exacerbator were the most common. There were 795 patients (77.26%) with stage 3 COPD and 234 patients (22.66%) with stage 3 COPD in the population involved. About 95% patients were treated in line with GOLD, 2014. Three months after hospital discharge, therapy with inhaled corticosteroids (ICS) was changed in 89 patients (10.45%), mostly due to an acute exacerbation of COPD (about 29%), followed by a high cost of the drugs (25.4%) and non-reimbursable drugs (21%). **Conclusion.** Pharmacological therapy was guideline-adherent in majority of patients with severe and very severe. ICS as single therapy or in fixed combinations with long-acting beta-agonists comprised a significant part of treatment in those patients. Therapy was change during 12 months after hospital discharge in 59% of patients.

Key words. chronic obstructive pulmonary disease; severe and very severe COPD; frequent exacerbations; glucocorticoids; GOLD recommendations; therapy.

For citation: Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Ezhov A.V., Kostina N.E., Bazdyrev E.D., Argunova A.N., Van'kova E.I., Nil'k R.Ya., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and approaches to treatment of acute exacerbations of COPD in Russian Federation: results of non-interventional study CLOUD. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 411–423 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423

По данным Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является 3-й среди лидирующих причин смерти в мире; ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [1–8]. По данным глобального исследования BOLD, распространенность ХОБЛ $\geq$ II стадии среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8$ % (в т. ч. среди мужчин – $11,8 \pm 7,9$ %; среди женщин – $8,5 \pm 5,8$ %) [9]. В недавно опубликованном поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании ($n = 7\,164$; средний возраст – 43,4 года), проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, в общей популяции – 15,3 % [10].

Обострение ХОБЛ является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью [11–13]. Важными особенностями российской популяции больных ХОБЛ является преобладание лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, высокая частота вызовов скорой помощи и госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ [14, 15]. По данным наблюдательного многоцентрового поперечного исследования SUPPORT, в котором проведена оценка распространенности разных фенотипов у пациентов с ХОБЛ, установлено, что большинство российских больных (51 %) относятся к фенотипам с частыми обострениями в соответствии с критериями *Guía Española de la EPOC* (GesEPOC), в то время как на долю лиц без частых обострений приходится только 36 % общей популяции больных ХОБЛ [16]. Полученные результаты исследования SUPPORT свидетельствуют о том, что терапевтическая тактика у пациентов всех фенотипов зачастую не соответствует национальным и международным рекомендациям [16].

Согласно российским национальным рекомендациям по лечению ХОБЛ и международным рекомендациям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), пациенты с частыми обострениями в качестве терапии 1-й линии должны получать или фиксированные комбинации – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) / ДДБА, или монотерапию ДДАХП, или указанные компоненты в виде тройной терапии – иГКС / ДДБА + ДДАХП [15, 17].

На данный момент в РФ вопросы, касающиеся использования иГКС в лечении ХОБЛ, а именно – ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени после выписки больных из стационара, освещены недоста-

точно детально, особенно в части последующего назначения этим пациентам комбинаций иГКС с такими препаратами, как короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА), ДДБА, короткодействующие антихолинергические препараты (КДАХП) и ДДАХП.

Целью настоящего исследования явился анализ терапевтической тактики с учетом рекомендаций GOLD (2014), применяемой в лечении пациентов с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени, включая лечение обострений, а также причин смены терапии в течение 1 года, предшествующего госпитализации; на момент выписки из стационара и в течение 12 мес. последующего наблюдения в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

В рамках наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования, проведенного с мая 2015 г. по май 2017 гг., проанализированы данные 1 029 пациентов. Набор больных проводился в 35 лечебно-профилактических учреждениях, расположенных на территории Российской Федерации. В исследование были включены лица, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ в пульмонологические либо терапевтические отделения клиник с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени, установленной при выписке из стационара с помощью заключительной спирометрии. Степень тяжести ХОБЛ (III – тяжелая ХОБЛ в стабильный период ($ОФВ_1 < 50$ %); IV – крайне тяжелая ХОБЛ в стабильный период ($ОФВ_1 < 30$ %)) устанавливалась по данным спирометрии в соответствии с критериями GOLD. В исследование включены лица в возрасте 40 лет и старше (индекс курения > 10 пачко-лет). Критериями исключения из исследования являлись участие пациента в любом интервенционном исследовании; сопутствующие заболевания легких, такие как подтвержденное или подозреваемое злокачественное заболевание легких или иное серьезное заболевание респираторного тракта, такое как опухоль легких, фиброз легких, интерстициальная болезнь легких, туберкулез, саркоидоз; неспособность или нежелание пациента отвечать на вопросы в опросниках, понять процедуры исследования или иные причины, которые, по мнению исследователя, могут быть препятствием для выполнения процедур протокола.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, Международной конференции по гармонизации и одобрено 20.11.14 Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клиниче-

ских исследований (125468, Москва, Ленинградский пр-т, 51).

Поскольку данное исследование являлось наблюдательным, то составления протокола лечения или предписаний по ведению пациентов не требовалось. Больные получали медицинскую помощь в соответствии с рутинной практикой лечения данного заболевания в Российской Федерации.

В рамках исследования предусматривались 5 следующих визитов: «Включение в исследование»; «3-й месяц»; «6-й месяц»; «9-й месяц»; «12-й месяц / завершение исследования». На визите «Включение в исследование» пациенты включались в исследование на этапе выписки из стационара. На данном визите каждый участник подписывал форму информированного согласия.

При оценке состояния участников исследования учитывались следующие показатели:

- данные оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test) и опросника EQ-5D;
- классификация ХОБЛ по GOLD (2014);
- фенотипы ХОБЛ (табл. 1);
- предшествующая и сопутствующая терапия ХОБЛ;
- социально-экономические параметры (профессия, образование, семейное положение, уровень дохода);
- демографические данные (пол, возраст, раса);
- данные антропометрии (масса тела, рост);
- данные анамнеза (число обострений ХОБЛ и госпитализаций в связи с ее обострением);
- статус курения;
- данные спирометрии;
- клинически значимые сопутствующие заболевания и состояния;

- причины изменения в схемах лечения ХОБЛ;
- нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ).

Учитывая наблюдательный характер исследования, калькуляция объема выборки не проводилась.

В ходе статистического анализа использовано программное обеспечение SAS версии 9.4.

Основным методом анализа данных являлась описательная статистика. Количественные данные были описаны при помощи следующих параметров: n (число), среднее значение, стандартное отклонение, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для среднего значения, минимальное, максимальное значения и медиана. Качественные или порядковые данные были описаны при помощи параметров n (число) и доля (%) для каждой категории.

Поскольку никакие гипотезы не тестировались, сравнительные методы не применялись.

В случае если при анализе обнаруживались пропущенные данные, каких-либо замен или восстановлений этих данных не производилось.

Результаты

Информация о распределении пациентов в анализируемом исследовании представлена на рис. 1.

Демографические характеристики и социально-экономический статус

Средний возраст обследуемых в популяциях пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом *Per Protocol Set* (PPS) и полного анализа данных (*Full Analysis Set* (FAS)) составлял приблизительно 64 года (63,9 (95%-ный ДИ – 63,3–64,7)

Таблица 1
Описание критериев выделенных фенотипов согласно Чешской классификации [2]
Table 1
Criteria for identification of COPD phenotype according to Czech classification [2]

Фенотипы ХОБЛ	Основные симптомы фенотипов ХОБЛ
Бронхитический фенотип	Наличие продуктивного кашля (≥ 3 мес. / 1 год в течение последних ≥ 2 последовательных лет)
Эмфизематозный фенотип	Клинические и рентгенологические признаки эмфиземы легких (подтверждение эмфиземы с помощью функционального исследования (DL_{CO}) или КТВР)
Перекрест ХОБЛ + БА	Большие критерии*: • выраженный ответ в тесте с бронходилататором ($ОФВ_1 > 15\%$ и > 400 мл) • выраженный ответ в бронхопровокационном тесте • содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе $\geq 45\text{--}50$ ppb и / или $\uparrow$ объема мокроты $\geq 3\%$ • БА в анамнезе Малые критерии: • положительный ответ в тесте с бронходилататором ($ОФВ_1 > 12\%$ и > 200 мл) • $\uparrow$ общего IgE • атопия в анамнезе • достоверный диагноз ХОБЛ
Перекрест ХОБЛ + бронхоэктазы	Ежедневное отхаркивание гнойной мокроты, анамнез продолжительных / повторяющихся респираторных инфекций, подтверждение бронхоэктазов с помощью КТВР и достоверный диагноз ХОБЛ
Фенотип с частыми обострениями	Частые обострения (≥ 2 в год), которые лечатся антибактериальными препаратами и / или ГКС
Фенотип пульмонологической кахексии	$ИМТ < 21 \text{ кг / м}^2$ ($< 16 \text{ кг / м}^2$ – у мужчин; $< 15 \text{ кг / м}^2$ – у женщин) – никакой другой причины

Примечание: * – фенотип «хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) + бронхиальная астма (БА)» подтверждается при наличии 2 больших критериев или 1 большого критерия + 2 малых [6]; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Ig – иммуноглобулин; ГКС – глюкокортикостероиды; ИМТ – индекс массы тела.

Notes. *, COPD-asthma phenotype could be confirmed in the presence of two major criteria of one major plus two minor criteria [6].

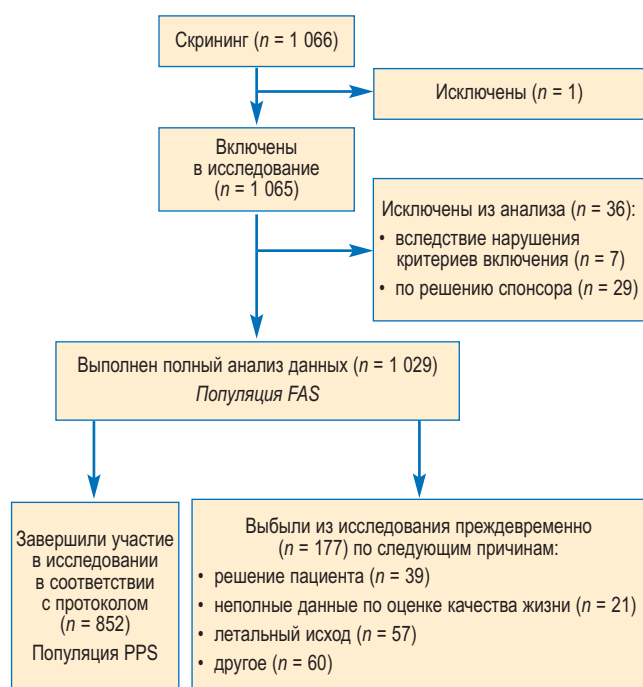


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании

Примечание: FAS (Full Analysis Set) – популяция пациентов для полного анализа данных; PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом.

Figure 1. Distribution of patients in the study

и 64,1 (95%-ный ДИ – 63,5–64,6) соответственно), причем большую долю составили мужчины (83,3 и 85,1 % в популяциях PPS и FAS соответственно). Средний индекс массы тела (ИМТ) составлял 25,9 кг / м² (95%-ный ДИ – 25,5–26,2) и 25,7 кг / м² (95%-ный ДИ – 25,4–26,1) в популяциях PPS и FAS соответственно. Большинство обследуемых пациентов состояли в браке (81,9 и 80,6 % в популяциях PPS и FAS соответственно), у них отмечено отсутствие высшего образования (52,6 % закончили среднюю школу и около 31 % – колледж (в обеих популяциях)) и низкий (< 15 000 руб. в месяц) уровень дохода (75 % пациентов, предоставивших соответствующую информацию: 464 пациента – в популяции PPS и 543 – в популяции FAS). Около 13 % проживали в домах с печным отоплением.

Средний индекс курения составил 39,0 (95%-ный ДИ – 37,8–40,3) и 38,46 (95%-ный ДИ – 37,3–39,6) пачко-лет и в конце исследования оставался практически прежним у 50,5 и 47,2 % пациентов; курили на момент выписки из стационара 50,5 и 51,8 % больных популяций PPS и FAS соответственно.

Клинический статус пациентов

В популяции FAS III степень тяжести ограничения скорости воздушного потока по GOLD классифицирована у 795 (77,3 %) обследованных, IV – у 234 (22,7 %); в популяции PPS – III степень по GOLD – у 661 (77,6 %), IV – у 191 (22,4 %) больного.

В течение первых 3 мес. наблюдения зафиксировано 38 новых клинически значимых сопутствующих заболеваний; в период с 3-го по 6-й месяцы развилось 125 сопутствующих заболеваний, с 6-го по 9-й месяцы – 33, с 9-го по 12-й месяцы впервые диагностиро-

вано 63 сопутствующих заболевания. Около 50 % всех состояний обусловлено аллергическими реакциями и ограничением обратимости бронхиальной обструкции. Частота ринита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не превышала 10 и 7 % соответственно, повышенное количество эозинофилов регистрировалось только в период с 3-го по 6-й месяц и составило 4,8 % всех случаев.

Распределение больных по клиническим фенотипам

В начале исследования проанализировано распределение обследованных пациентов с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени по фенотипу ХОБЛ (табл. 2). Наиболее распространенными в популяциях PPS и FAS были фенотип хронического бронхита – 55,2 и 55,3 % и фенотип с частыми обострениями – 46,1 и 46,0 % соответственно.

Обращает на себя внимание, что у 1 пациента могло быть > 1 фенотипа ХОБЛ (рис. 2). В популяции PPS 1 фенотип отмечен только у 415 (48,8 %) больных, в то время как у 334 (39,3 %) установлена комбинация 2 разных фенотипов, у 98 (11,5 %) – 3, у 4 (0,5 %) – 4 фенотипа.

На рис. 3 проиллюстрировано распределение различных фенотипов в популяции PPS и показан процент для всех отдельных фенотипов и их комбинаций, к которым относятся только > 20 пациентов; все остальные комбинации суммируются как «другие».

По результатам исследования показано, что среди всех пациентов с фенотипом частых обострений изолированный фенотип наблюдался только у 5,8 %, в то время как в 40,3 % случаев преобладали различные комбинации фенотипов. Среди наиболее распростра-

Таблица 2
Распределение больных по клиническим фенотипам хронической обструктивной болезни легких; n (%)

Table 2
Distribution of patients within COPD phenotypes; n (%)

Фенотип ХОБЛ	Популяция	
	PPS (n = 852)	FAS (n = 1 029)
Перекрест ХОБЛ + бронхоэктазы	33 (3,9)	37 (3,6)
Бронхитический	470 (55,2)	569 (55,3)
Эмфизематозный	288 (33,8)	356 (34,6)
Перекрест ХОБЛ + БА	118 (13,9)	129 (12,5)
Фенотип с частыми обострениями	393 (46,1)	473 (46,0)
Фенотип пульмонологической кахексии	91 (10,7)	114 (11,1)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом; FAS (Full Analysis Set) – популяция пациентов для полного анализа данных.

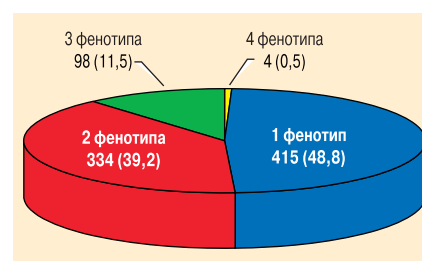


Рис. 2. Распределение пациентов по числу перекрестных фенотипов; n (%)
Figure 2. Distribution of patients within overlap phenotypes

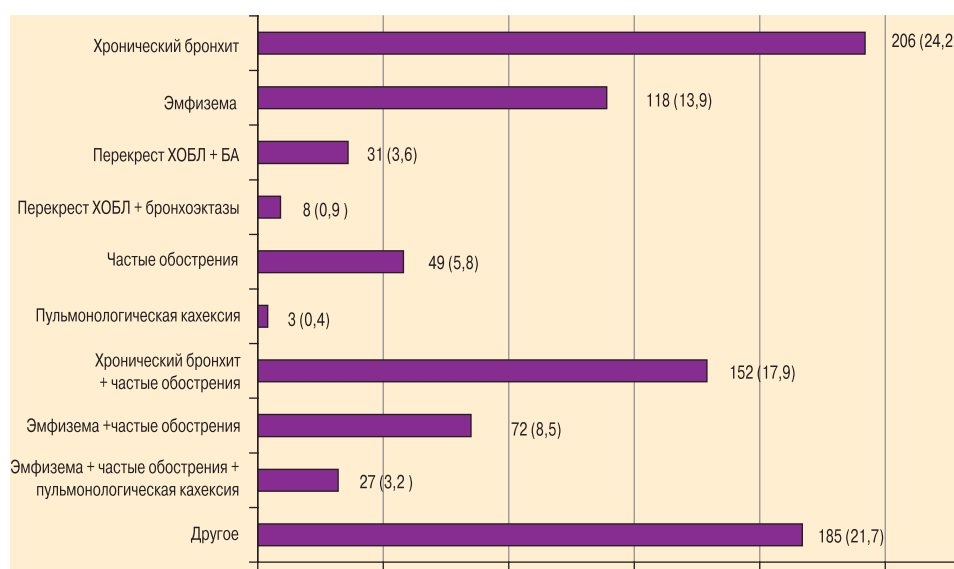


Рис. 3. Распределение различных фенотипов и их комбинаций в популяции PPS; n (%)

Примечание: PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

Figure 3. Distribution of COPD phenotypes in PPS population

ненных фенотипов наблюдались следующие их сочетания: хронический бронхит + частые обострения (17,9 %); эмфизема + частые обострения (8,5 %); эмфизема + частые обострения + пульмонологическая кахексия (3,2 %).

Терапевтическая тактика ведения больных ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени

Около 95 % пациентов в ходе исследования получали лечение в соответствии с рекомендациями GOLD (2014); табл. 3.

В течение 12 мес. наблюдения 85,8 % пациентов с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени были назначены иГКС либо в виде монотерапии, либо как компонент комбинации с фиксированной дозой; иГКС сочетались с бронходилататорами длительного действия, применение которых сопровождалось применением бронходилататоров короткого действия по требованию.

Лекарства, применяемые при лечении ХОБЛ, классифицировались по международным непатентованным наименованиям и фармакологическим классам. В табл. 4 представлена доля пациентов, которые получали препараты для лечения ХОБЛ не реже 1 раза в течение 1 года до госпитализации и в течение 12 мес. наблюдения.

Наиболее распространенные препараты, назначаемые при лечении ХОБЛ, относятся к классу ДДАХП (гликопиррония бромид и тиотропия бромид); число случаев назначения данных препаратов

в течение периода наблюдения по сравнению с таковым в течение 12 мес. до госпитализации увеличилось почти в 2 раза – с 32,5 до 75,8 % случаев.

Во время наблюдения иГКС принимали 27,5 % пациентов – почти в 2 раза больше, чем за 1 год до госпитализации (15,3 %). В течение 1 года до госпитализации, а также в течение 12 мес. наблюдения наиболее распространенным иГКС был будесонид – он использовался у 4,7 и 13,2 % пациентов соответственно; беклометазон назначался в 7,9 и 8,3 % случаев соответственно, а другие иГКС (мометазон, циклесонид, флутиказон) применялись у > 0,5 % пациентов.

Наиболее часто назначаемой фиксированной комбинацией доз иГКС / ДДБА являлась комбинация будесонид + формотерол (Симбикорт®). В период наблюдения после госпитализации назначение данной комбинации по поводу обострения ХОБЛ возросло с 20,1 до 37,4 %.

Изменения в назначенных на момент выписки из стационара схемах лечения тяжелой и крайне тяжелой форм ХОБЛ во время последующего наблюдения в амбулаторных условиях (через 3, 6, 9 и 12 мес.), включая различные схемы использования ГКС

С целью уточнения причин изменения в терапевтической тактике сравнивались с рекомендациями GOLD (2014). Приблизительно у 95 % пациентов популяции PPS на всем протяжении исследования терапевтическая тактика лечения ХОБЛ соответство-

Таблица 3
Соответствие терапевтической тактики рекомендациям GOLD (2014); n (%)

Table 3
Adherence of real-life clinical practice to GOLD recommendations; n (%)

Соответствие терапевтической тактики рекомендациям GOLD (2014)	При включении в исследование	Месяц			
		3-й	6-й	9-й	12-й
Соответствует	806 (94,60)	807 (94,72)	808 (94,84)	809 (94,95)	810 (95,07)
Не соответствует	46 (5,40)	45 (5,28)	44 (5,16)	43 (5,05)	42 (4,93)

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.

Таблица 4
Распределение пациентов по классу лечения хронической обструктивной болезни легких, предписанному в течение 1 года до госпитализации и 12 мес. наблюдения (популяция FAS)

Table 4
Distribution of patients within treatment regimens administered 1 year before the index hospitalization and during 12 months of the follow-up (FAS population)

Фармакологический класс (всего)*	МНН**	Популяция FAS (n = 1 029)	
		1 год до госпитализации***	период наблюдения***
иГКС		157 (15,3)	283 (27,5)
	Будесонид (Пульмикорт®)	48 (4,7)	136 (13,2)
	Будесонид (другие)	33 (3,2)	78 (7,6)
	Беклометазон	81 (7,9)	85 (8,3)
	Мометазон	1 (0,1)	5 (0,45)
	Циклесонид	0	3 (0,3)
	Флутиказон	5 (0,5)	5 (0,5)
Фиксированная комбинация доз / иГКС + ДДБА		507 (49,3)	805 (78,2)
	Беклометазон + формотерол	7 (0,7)	43 (4,2)
	Будесонид + формотерол (Симбикорт®)	207 (20,1)	385 (37,4)
	Будесонид + формотерол (Форадил Комби®)	114 (11,1)	204 (19,8)
	Флутиказон + вилантерол	1 (0,1)	1 (0,1)
	Флутиказон + салметерол	189 (18,2)	265 (25,8)
Фиксированная комбинация доз / КДБА + КДАХП		583 (56,7)	572 (55,6)
	Фенотерол + ипратропия бромид	619 (56,5)	572 (55,6)
	Сальбутамол + ипратропия бромид	2 (0,2)	0
Фиксированная комбинация доз / ДДБА + ДДАХП		0 (0)	13 (1,3)
	Олодатерол + тиотропия бромид	0	10 (1,0)
	Индакатерол + гликопиррония бромид	0	1 (0,1)
	Вилантерол + умеклидиния бромид	0	2 (0,2)
КДБА		233 (22,6)	198 (19,2)
	Фенотерол	118 (11,5)	124 (12,1)
	Сальбутамол	114 (11,1)	75 (7,3)
	Орципrenaлин	1 (0,1)	0
ДДБА		73 (7,1)	113 (11,0)
	Формотерол (Окис Турбухалер®)	60 (5,6)	51 (5,0)
	Индакатерол	16 (1,6)	64 (6,2)
КДАХП		63 (6,1)	88 (8,6)
	Ипратропия бромид	63 (6,1)	88 (8,6)
ДДАХП		334 (32,5)	780 (75,8)
	Гликопиррония бромид	8 (0,8)	107 (10,4)
	Тиотропия бромид	329 (31,8)	693 (67,4)
Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа		2 (0,2)	12 (1,2)
	Рофлумиласт	2 (0,2)	12 (1,2)
Метилксантины		29 (2,8)	67 (6,5)
	Теofilлин	8 (0,8)	7 (0,7)
	Аминофиллин	25 (2,4)	61 (5,9)
	Теофедрин	1 (0,1)	0
Пероральные ГКС		133 (12,9)	219 (21,3)
	Дексаметазон	12 (1,2)	45 (4,4)
	Преднизолон	122 (11,8)	190 (18,5)

Примечание: * – пациенты (n (%)), получавшие какие-либо лекарства определенного фармакологического класса по крайней мере 1 раз в течение 1 года до госпитализации и во время наблюдения; ** – каждый пациент может получать > 1 лекарственного средства; *** – данные за 1 год до госпитализации были собраны из историй болезни за 1 год наблюдения (проспективно); МНН – международное непатентованное наименование; FAS (Full Analysis Set) – популяция пациентов для полного анализа данных; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты.

Notes. *, each patient could take > one drug; **, data on drug prescription in a year before the index hospitalization were collected from medical reports, data on drug prescription during 12 months of the follow-up were collected prospectively; ***, patients who were prescribed at least one drug of the given pharmacological class at least once a year before the index hospitalization and during 12 months of the follow-up.

вала рекомендациям GOLD (2014). Частота назначения препаратов специфических для ХОБЛ фармакологических классов на протяжении периода наблюдения представлена в табл. 5.

На момент выписки 731 (85,8 %) пациенту популяции PPS были назначены иГКС, включая комбинацию фиксированных доз иГКС + ДДБА. Изменения терапевтической схемы применения

Таблица 5

Распределение пациентов в соответствии с фармакологическим классом препаратов для терапии хронической обструктивной болезни легких, получаемых в момент выписки из стационара и во время наблюдения (популяция PPS); n (%)

Table 5

Distribution of patients according to a pharmacological class of drugs used for therapy of COPD; data were obtained at hospital discharge and during the follow-up; PPS population; n (%)

Фармакологический класс	При включении в исследование	Месяц			
		3-й	6-й	9-й	12-й
КДБА	135 (15,9)	133 (15,6)	134 (15,7)	138 (16,2)	132 (15,5)
ДДБА	89 (10,5)	81 (9,5)	84 (9,9)	91 (10,7)	79 (9,3)
КДАХП	62 (7,3)	40 (4,7)	43 (5,1)	44 (5,2)	37 (4,3)
ДДАХП	634 (74,4)	701 (82,3)	632 (74,2)	639 (75)	616 (72,3)
Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа	8 (0,9)	5 (0,6)	6 (0,7)	5 (0,6)	5 (0,6)
Пероральные ГКС	88 (10,3)	18 (2,1)	23 (2,7)	55 (6,5)	12 (1,4)
Метилксантин	4 (0,5)	4 (0,5)	4 (0,5)	6 (0,7)	3 (0,4)
Фиксированная комбинация доз	742 (87,1)	725 (85,1)	726 (85,2)	728 (85,5)	704 (82,6)

Примечание: PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом; КДБА – короткодействующие β₂-агонисты; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ГКС – глюкокортико-стероиды.

и ГКС отмечены в 89 (10,5 %) случаях в течение первых 3 мес. после выписки из стационара. В течение последующих 3–6 мес. изменения в терапевтической тактике зарегистрированы у 31 (3,6 %) больного, в течение 6–9 мес. наблюдения – у 25 (2,9 %), в течение 9–12 мес. наблюдения – у 49 (5,8 %) пациентов популяции PPS.

В течение периода наблюдения у 503 (34,5 %) больных популяции PPS отмечены изменения назначенной при выписке из стационара терапии. В 305

(35,8 %) случаях имела место однократная коррекция терапевтической тактики, в 121 (14,2 %) – изменения терапевтической схемы осуществлялось дважды, в 63 (7,4 %) – трижды, а в 14 (1,7 %) случаях схема лечения ХОБЛ была изменена 4 раза. В течение 12 мес. исследования выявлена 1 091 причина коррекции схемы лечения. Все причины изменений были классифицированы по 14 классам. Чаще всего (29,1 %) терапия корректировалась по причине обострения ХОБЛ, другими частыми причинами

Таблица 6

Частота и причины коррекции схемы лечения в течение 12-месячного периода наблюдения (популяция PPS); n (%)

Table 6

A rate and causes of treatment change during 12 months of the follow-up; PPS population; n (%)

Причины изменений терапевтической схемы	Месяц				
	3-й	6-й	9-й	12-й	всего
Идиосинкразия / аллергические реакции	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0)	3 (0,3)
Высокая стоимость	91 (26,9)	79 (26,6)	57 (24,4)	50 (22,5)	277 (25,4)
Неудобство использования ингалятора	5 (1,5)	3 (1,0)	3 (1,3)	2 (0,9)	13 (1,2)
Неудобство режима применения препарата	5 (1,5)	4 (1,4)	4 (1,7)	4 (1,8)	17 (1,6)
Обострение ХОБЛ:					
• без госпитализации	45 (13,3)	39 (13,1)	32 (13,7)	25 (11,3)	141 (12,9)
• с госпитализацией	27 (8,0)	56 (18,9)	44 (18,8)	50 (22,5)	177 (16,2)
Отсутствие препарата в аптеке	19 (5,6)	5 (1,7)	1 (0,4)	1 (0,5)	26 (2,4)
Отсутствие препарата по льготе	81 (24,0)	52 (17,5)	50 (21,4)	43 (19,4)	226 (20,7)
Пневмония:					
• без госпитализации	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,5)	3 (0,3)
• с госпитализацией	3 (0,9)	3 (1,0)	6 (2,6)	7 (3,2)	19 (1,7)
По решению врача скорой медицинской помощи	10 (3,0)	7 (2,4)	12 (5,1)	13 (5,9)	42 (3,9)
По совету знакомых, друзей родственников, людей с подобными проблемами	6 (1,8)	7 (2,4)	9 (3,9)	6 (2,7)	28 (2,6)
По совету фармацевта	3 (0,9)	7 (2,4)	4 (1,7)	5 (2,3)	19 (1,7)
Другая причина	41 (12,1)	34 (11,5)	10 (4,3)	15 (6,8)	100 (9,2)
Всего	338 (100)	297 (100)	234 (100)	222 (100)	1 091 (100)

Примечание: PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

Таблица 7
Число пациентов, обратившихся в амбулаторное учреждение для коррективы схемы лечения (популяция PPS; n = 852); n (%)

Table 7
Number of patients needed in an unscheduled visit to the physician to change the treatment; PPS population; n (%)

Месяц				
3-й	6-й	9-й	12-й	Всего
49 (5,8)	57 (6,7)	77 (9,0)	120 (14,1)	303 (35,6)

Примечание: PPS (Per Protocol Set) – популяция пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом.

были высокая стоимость медикаментов (25,4 %) и отсутствие лекарств в льготном списке препаратов (20,7 %); табл. 6.

В табл. 7 отражена доля пациентов с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени, которые посещали амбулаторное медицинское учреждение по крайней мере 1 раз в течение каждого 3-месячного периода наблюдения на протяжении 12 мес. в популяции PPS.

Лечение ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени у всех пациентов с синдромом перекреста БА + ХОБЛ

Тактика лечения пациентов с синдромом перекреста БА + ХОБЛ анализировалась отдельно. Число получавших ИГКС было несколько выше среди лиц с БА + ХОБЛ ($n = 118$) по сравнению с популяцией PPS ($n = 852$) (94,9 % vs 86,0 % соответственно); число получавших ДДАХП было несколько ниже среди пациентов с БА + ХОБЛ по сравнению с популяцией PPS (60–65 % vs 72–82 % в течение 12 мес. наблюдения соответственно). Среди лиц с перекрестом БА + ХОБЛ наблюдалось увеличение использования оральных ГКС при выписке из стационара (17,0 % vs 10,3 % – у лиц с синдромом перекреста БА + ХОБЛ и популяции PPS соответственно). На визите «3-й месяц» данный показатель был одинаков для обеих популяций (12 % пациентов, получавших ГКС орально).

Оценка качества жизни у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ с использованием опросника EQ-5D

При оценке состояния здоровья при помощи опросника EQ-5D после первых 3 мес. наблюдения продемонстрировано небольшое улучшение по сравнению с периодом после выписки из стационара (0,60 (95%-ный ДИ – 0,58–0,61) vs 0,55 (95%-ный ДИ – 0,54–0,57) соответственно), затем оно оставалось неизменным на протяжении 3–12 мес. По результатам анализа динамики EQ-5D в зависимости от тактики лечения ХОБЛ продемонстрирована небольшая тенденция к улучшению показателя индекса EQ-5D в течение последующего наблюдения (0,56 (95%-ный ДИ – 0,54–0,58); 0,60 (95%-ный ДИ – 0,58–0,63); 0,61 (95%-ный ДИ – 0,59–0,63); 0,62 (95%-ный ДИ – 0,60–0,64); 0,60 (95%-ный ДИ – 0,58–0,62) при выписке и после 3, 6, 9 и 12 мес. наблюдения соответственно) в группе пациентов, получавших лечение ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) в течение всего периода

исследования, для которых тактика лечения ХОБЛ оставалась неизменной. В то же время показатель опросника EQ-5D не изменялся в группе больных, получавших лечение в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) в течение всего периода исследования, но для которых схема лечения ХОБЛ была изменена по состоянию здоровья (обострение ХОБЛ или пневмония, или решение врача скорой помощи). В группе пациентов, не соблюдавших рекомендации GOLD (2014) в течение всего периода исследования, тенденции к улучшению показателей опросника EQ-5D не продемонстрировано.

Оценка по COPD Assessment Test на момент выписки из стационара и в период амбулаторного наблюдения

Средняя оценка по САТ немного улучшилась после первых 3 мес. наблюдения по сравнению с периодом после выписки из стационара, а затем осталась неизменной в течение периода 3–12 мес. (22,7 (95%-ный ДИ – 22,39–23,36); 21,29 (95%-ный ДИ – 20,82–21,77); 21,67 (95%-ный ДИ – 21,18–22,16); 21,18 (95%-ный ДИ – 20,70–21,66); 21,57 (95%-ный ДИ – 21,10–22,04) при выписке и после 3, 6, 9 и 12 мес. наблюдения соответственно).

Оценка безопасности

В данном исследовании регистрировались только следующие случаи:

- обострение ХОБЛ без госпитализации;
- обострение ХОБЛ, при котором потребовалась госпитализация;
- пневмония без госпитализации;
- пневмония, при которой потребовалась госпитализация;
- индивидуальная непереносимость / аллергическая реакция;
- события, ведущие к смерти.

В ходе исследования зарегистрированы 14 случаев НЯ (без СНЯ), включая 13 обострений ХОБЛ и 1 случай пневмонии, – все без госпитализации. Все 14 НЯ завершились улучшением ($n = 11$) или полным восстановлением ($n = 3$). Один пациент с обострением ХОБЛ умер позже, после декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии; данный случай зарегистрирован как СНЯ.

В ходе исследования у 86 пациентов зарегистрировано 90 СНЯ, в т. ч. обострения ХОБЛ ($n = 54$) и легочной инфекции ($n = 9$); летальный исход ($n = 8$); пневмония ($n = 6$); удушье ($n = 2$); декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность ($n = 2$); респираторная ($n = 2$) и сердечно-легочная недостаточность ($n = 3$); инфаркт миокарда ($n = 1$); анафилактический шок ($n = 1$); тромбоэмболия ($n = 1$); декомпенсация дисциркуляторной энцефалопатии ($n = 1$). У 4 пациентов отмечено развитие 2 СНЯ: обострение ХОБЛ и пневмония ($n = 3$), обострение ХОБЛ и сердечно-легочная недостаточность ($n = 1$).

По мнению исследователей, все случаи СНЯ не были связаны с проводимой лекарственной терапией. В 50 случаях СНЯ завершились улучшением, в 15 – полным выздоровлением, в 1 – выздоровлении

ем с последствием, в 20 случаях наступил летальный исход. Причины смертельных исходов следующие: анафилактический шок ($n = 1$); инфаркт миокарда ($n = 1$); хроническая сердечная недостаточность ($n = 2$); острая сердечно-легочная ($n = 3$) и респираторная недостаточность ($n = 2$); удушье ($n = 2$); декомпенсация дисциркуляторной энцефалопатии ($n = 1$); самоубийство ($n = 1$); тромбоэмболия ($n = 1$); в 6 случаях точную причину установить не удалось.

Доказано, что все терапевтические тактики лечения больных ХОБЛ на протяжении исследования оказались безопасными. Все НЯ, кроме двух, и ни одно СНЯ не были связаны с терапией препаратами AstraZeneca.

Обсуждение

Представленное исследование охватило почти все федеральные округа Российской Федерации; в него были включены в основном мужчины (средний возраст — около 64 лет), что составило около 85 % всех зарегистрированных пациентов, индекс курения у которых в среднем составил 39 пачко-лет, и госпитализированных вследствие обострения ХОБЛ в отделения пульмонологии или общей терапии.

У 95 % пациентов популяции PPS на всем протяжении исследования терапевтическая тактика лечения ХОБЛ соответствовала рекомендациям GOLD (2014).

В процессе исследования обнаружено, что наиболее популярными препаратами являются иГКС (либо в монотерапии, либо в составе комбинации фиксированных доз), которые в течение 12 мес. наблюдения назначались по крайней мере 1 раз примерно 86 % больных ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени. Во время наблюдения 27,5 % пациентов получали иГКС по рецепту, наиболее часто назначались будесонид (Пульмикорт®) — около 13,2 % случаев и другие (7,6 %); 78,2 % больных получали комбинацию фиксированных доз иГКС + ДДБА, наиболее часто (37,4 % случаев) назначался Симбикорт®. Важно отметить динамику прироста назначения данной комбинации после выписки из стационара по поводу обострения ХОБЛ с 20,1 до 37,5 %, что свидетельствует о предпочтении врачей назначать иГКС / ДДБА лицам с частыми обострениями ХОБЛ и указывает на то, что больные и лечащие врачи в целом расценивают контроль над ХОБЛ как наиболее эффективный в случае терапии с использованием комбинации будесонид + формотерол. Для комбинации будесонид + формотерол характерно быстрое наступление эффекта, что подразумевает более быстрое облегчение симптомов ХОБЛ [18–21].

Другими распространенными препаратами для лечения ХОБЛ были ДДАХП (75,8 % пациентов в течение периода наблюдения), а наиболее часто используемым препаратом этого класса явился тиотропия бромид (67,3 %).

КДБА и КДАХП преимущественно использовались в комбинации фиксированных доз фенотерол + ипратропия бромид (около 55 % случаев).

В течение 1 года наблюдения 1,26 % пациентов получали ДДАХП + ДДБА в качестве комбинации фиксированных доз, такие как олодатерол + тиотропия бромид, гликопиррония бромид + вилантерол + умеклидиния бромид, тогда как в течение 1 года до госпитализации данные комбинации фиксированных доз не использовались.

Около 6 % пациентов использовали метилксантины. Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа представлены одним препаратом (рофлумиласт) и применялись в < 1,5 % случаев.

Пероральные ГКС широко использовались в течение первых 3 мес. наблюдения (около 10 % пациентов), в дальнейшем данный показатель составил от 2 до 6 % больных; также указанные препараты применялись при обострении ХОБЛ (в 97,2 % случаев). Наиболее распространенным препаратом этого класса был перднизолон.

Лечение случаев синдрома перекреста БА + ХОБЛ, который наблюдался примерно у 13 % пациентов, анализировалось отдельно. Среди получавших иГКС больных БА + ХОБЛ было несколько больше по сравнению с полной популяцией (94,9 % vs 86 % соответственно); та же тенденция наблюдалась в отношении перорального приема ГКС в течение первых 3 мес. наблюдения (16,9 % vs 10,3 % соответственно).

В течение 12 мес. после наблюдения изменение схемы лечения ХОБЛ произошло примерно у 59 % пациентов. Изменение терапии иГКС проводилось преимущественно в течение первых 3 мес. наблюдения (10,5 % случаев), тогда как в последующие месяцы наблюдения доля пациентов, подвергшихся коррекции схемы терапии, составила от 3 до 6 %. В 29,1 % случаев причиной изменения схемы терапии явилось обострение ХОБЛ, среди других частых причин отмечены высокая стоимость медикаментов (25,4 %) и отсутствие препарата в льготном списке (20,7 %).

При оценке состояния здоровья с помощью опросников EQ-5D и САТ продемонстрировано небольшое улучшение после первых 3 мес. наблюдения по сравнению с состоянием на момент выписки из стационара, которое практически не изменялось в течение 3–12 мес. По результатам анализа динамики показателей EQ-5D и САТ в зависимости от схемы лечения ХОБЛ продемонстрирована небольшая тенденция к улучшению оцениваемых показателей в ходе наблюдения в группе пациентов, получавших лечение в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) на протяжении всего периода исследования, у которых схема лечения ХОБЛ оставалась неизменной либо была изменена по немедицинским причинам. В то же время результаты тестов оставались неизменными в группе получавших лечение в соответствии с GOLD (2014) в течение всего периода исследования, но для которых схема лечения ХОБЛ была изменена из-за состояния здоровья (обострение ХОБЛ или пневмония, или решение врача скорой помощи). В группе пациентов, не соблюдавших рекомендации GOLD (2014) в течение

всего периода исследования, улучшения оцениваемых показателей не установлено.

Если сравнить полученные результаты с данными других исследований, то в данном случае отмечены свои особенности, что является отражением реальной клинической практики. Согласно результатам отечественного исследования SUPPORT, 51 % российских больных в соответствии с критериями GesEPOC относятся к фенотипам с частыми обострениями, в то время как на долю пациентов без частых обострений приходится 36 % популяции больных ХОБЛ.

Распространенность сочетания БА + ХОБЛ в популяции исследования составила 13,9 и 12,5 % в популяциях PPS и FAS соответственно, что совпадает с оценками распространенности этого фенотипа в исследовании SUPPORT (13 %).

В отличие от результатов исследования SUPPORT, в представленной работе у 95 % больных ХОБЛ терапевтическая тактика соответствовала лечению, рекомендованному GOLD (2014). Вероятно, это обусловлено дизайном исследования SUPPORT, в которое были включены лица, обращавшиеся за медицинской помощью в амбулаторные лечебные учреждения независимо от причины посещения [18].

По результатам исследования POPE, полученным по данным амбулаторных пациентов лечебных учреждений ($n = 3\,745$) из 11 стран Центральной и Восточной Европы, в т. ч. из 8 российских центров, выделены следующие фенотипы ХОБЛ: ХОБЛ с редкими обострениями; синдром перекреста БА + ХОБЛ; с частыми обострениями хронического бронхита и без такового. Согласно полученным данным, в России выявлено максимальное число пациентов с фенотипом с обострениями хронического бронхита. По данным анализа особенностей фармакотерапии больных ХОБЛ показано, что предпочтение отдавалось тройной комбинации иГКС + ДДБА + ДДАХП, а также двойным комбинациям — иГКС + ДДБА и ДДАХП + ДДБА [22].

Заключение

Таким образом, при обобщении всех данных проведенного наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования можно сделать следующие выводы:

- в течение 12 мес. наблюдения у 95 % пациентов с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени терапевтическая тактика соответствовала лечению, рекомендованному GOLD (2014);
- у высокой доли пациентов с ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, отмечено отсутствие высшего образования, низкий и очень низкий уровень дохода; средний индекс курения составил 39 пачко-лет; они состояли в браке;
- около 86 % фармакологического лечения, предписанного для ХОБЛ, в течение 12 мес. наблюдения включали иГКС либо в виде монотерапии, либо в качестве компонента комбинации фикси-

рованных доз иГКС и сочетались с бронходилататорами длительного действия, которые сопровождалась применением бронходилататоров короткого действия по требованию. Наиболее распространенной комбинацией фиксированных доз иГКС / ДДБА явилась комбинация будесонид + формотерол (Симбикорт®), которая применялась у 37,4 % пациентов;

- терапия ХОБЛ, назначенная при выписке из стационара, была изменена примерно у 59 % больных в течение 12 мес. наблюдения. Основными причинами изменения терапевтической тактики явились обострение ХОБЛ, отсутствие препарата в льготном списке и высокая стоимость лекарств;
- качество жизни обследованных несколько улучшилось через 3 первых месяца наблюдения после выписки из стационара, а затем практически не изменялось в течение следующих 9 мес. исследования. Улучшение отмечено у больных, получавших лечение в соответствии с GOLD (2014) на протяжении всего периода исследования, для которых терапевтическая тактика ХОБЛ оставалась неизменной.

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 piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

The authors are sincerely grateful to the company Saynsfaylz LLC (Ekatereburg, Russia; <https://sciencefiles.ru>) for assistance in preparing the article for publication. Saynsfaylz LLC is not responsible for the content of the article.

Литература

1. Авдеев С.К. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476.
2. Алексеенко С.Н., Дробот Е.В. Профилактика заболеваний. М.: Академия естествознания; 2015.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
5. Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А. и др. Современные возможности терапии ХОБЛ в России: от

- клинических рекомендаций к реальной практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2017; (14): 24–32.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2016. Available at: <http://www.doctorbeketov.ru/data/documents/GOLD-2016-EU-Global-Strategy.pdf>
7. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; (9): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
8. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases. 2014. Available at: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
9. Vanfleteren L.E., Franssen F.M., Wesseling G., Wouters E.F. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. *Respir. Med.* 2012; 106 (6): 871–874. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.008.
10. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20.
11. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5 (5): 343–349.
12. 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.
13. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1434–1440. DOI: 10.1378/chest.121.5.1434.
14. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; (9): 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
15. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология*. 2016; (3): 20–25.
16. 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.
17. Kobizek V., Chlumsky J., Zindr V. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2013; 157 (2): 189–201. DOI: 10.5507/bp.2013.039.
18. Palmqvist M., Arvidsson P., Beckman O. et al. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14 (1): 29–34. DOI: 10.1006/pupt.2000.0260.
19. Lindberg A., Szalai Z., Pullerits T., Radeczky E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology*. 2007; 12 (5): 732–739. DOI: 10.1111/j.1440-843.2007.01132.x
20. Partridge M.R., Schuermann W., Beckman O. et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3 (4): 1–11. DOI: 10.1177/1753465809344870.
21. Kobizek V., Milenkovic B., Barczyk. A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1601446. DOI: 10.1183/13993003.01446-2016.

Поступила 04.07.18

References

1. Avdeev S.N. Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476 (in Russian).
2. Alekseenko S.N., Drobot E.V. Prevention of diseases. Moscow: Akademiya Estestvoznaniya; 2015 (in Russian).
3. 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. 2014; 3: 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
4. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
5. Nedogoda S.V., Tsoma V.V., Ledyayeva A.A. et al. Current abilities for therapy of COPD in Russia: from guidelines to the real-life practice. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017; (14): 24–32 (in Russian).
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2016. Available at: <http://www.doctorbeketov.ru/data/documents/GOLD-2016-EU-Global-Strategy.pdf>
7. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; (9): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
8. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases. 2014. Available at: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
9. Vanfleteren L.E., Franssen F.M., Wesseling G., Wouters E.F. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands. *Respir. Med.* 2012; 106 (6): 871–874. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.008.
10. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20.
11. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5 (5): 343–349.
12. 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.
13. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121 (5): 1434–1440. DOI: 10.1378/chest.121.5.1434.
14. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–

2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; (9): 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
15. Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Stukalina E.Yu. et al. Prevalence and description of certain phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation and therapeutic approaches. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (3): 20–25 (in Russian).
16. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles 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.
17. Koblizek V., Chlumsky J., Zindr V. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2013; 157 (2): 189–201. DOI: 10.5507/bp.2013.039.
18. Palmqvist M., Arvidsson P., Beckman O. et al. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14 (1): 29–34. DOI: 10.1006/pupt.2000.0260.
19. Lindberg A., Szalai Z., Pullerits T., Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology*. 2007; 12 (5): 732–739. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01132.x
20. Partridge M.R., Schuermann W., Beckman O. et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3 (4): 1–11. DOI: 10.1177/1753465809344870.
21. Koblizek V., Milenkovic B., Barczyk. A. et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1601446. DOI: 10.1183/13993003.01446-2016.

Received July 04, 2018

Проблема взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов: анализ информации о нежелательных реакциях из федеральной базы данных спонтанных сообщений

С.К.Зырянов^{1,2}, К.Э.Затолочина¹, И.Л.Асеская^{1,3}

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт): 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
- 2 – Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Москва, Писцовая, 10;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения: 109074, Москва, Славянская площадь, 4, стр. 1

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Затолочина Карина Эдуардовна — к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (926) 280-03-79; e-mail: W00100@yandex.ru

Асеская Ирина Львовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; ведущий специалист Центра мониторинга эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: asetskayail@gmail.com

Резюме

В статье обсуждаются проблемы взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов (ИЛП). **Материалы и методы.** Проведен анализ спонтанных сообщений (СС) за 2009–2018 гг., взятых из федеральной базы данных СС. Целью данного исследования явилась оценка нежелательных реакций (НР), вызванных заменой ИЛП ипратропия бромид + фенотерол. Информация о замене ЛП в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) составила 15,0 % всех СС о данном препарате в федеральной базе данных, при этом значительный удельный вес составили случаи, связанные с заменами ЛП у пожилых пациентов. **Результаты.** Референтный ЛП переносился преимущественно хорошо, однако в случае замены на воспроизведенный препарат наблюдалось развитие НР либо отмечалась неэффективность терапии (18,8 % всех НР), при этом преобладали сведения о нарушениях со стороны дыхательной системы (51,8 % всех НР). **Заключение.** При замене ИЛП подтвердились возможные риски развития НР, неэффективность генерического ЛП, а также необходимость соблюдать особую осторожность при проведении замены ИЛП в рамках одного МНН.

Ключевые слова: ингаляционная терапия, взаимозаменяемость лекарственных препаратов, фармаконадзор, нежелательные реакции, безопасность лекарственных средств.

Для цитирования: Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Асеская И.Л. Проблема взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов: анализ информации о нежелательных реакциях из федеральной базы данных спонтанных сообщений. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 424–429. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-424-429

A problem of inhaled drug substitutions: an analysis of data from Russian database on adverse events

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Karina E. Zatolochina¹, Irina L. Asetskaya^{1,3}

- 1 – Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University): ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;
- 2 – City Teaching Hospital No.24, Moscow Healthcare Department: ul. Pistovaya 10, Moscow, 127015, Russia;
- 3 – Federal Informational and Methodological Center for Expertise, Control and Analysis of Medical Products Circulation: Slavyanskaya ploshchad' 4, build. 1, Moscow, 109074, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Therapy, City Teaching Hospital No.24, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Karina E. Zatolochina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (926) 280-03-79; e-mail: W00100@yandex.ru

Irina L. Asetskaya, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; Leading Specialist, Center for Monitoring Efficacious, Safe and Rational Use of Medical Products, Federal Informational and Methodological Center for Expertise, Control and Analysis of Medical Products Circulation tel.: (495) 787-38-03; e-mail: asetskayail@gmail.com

Abstract

The aim of this study was to analyze the possibility of inhaled drug substitutions. **Methods.** The authors analyzed spontaneous reports from the Federal database of adverse events associated with switching a patient from the reference ipratropium bromide/fenoterol combination to a generic one.

Results. The drug substitution within one INN was reported in 15% of all reports about adverse events related to prescription of this INN. A great deal of these reports was related to drug substitution in elderly. Generally, the reference drug was well tolerated, but its substitution to a generic drug resulted in lower efficacy (18.8%) or development of adverse events, mostly respiratory (51.8% of all adverse events). **Conclusion.** The inhaled drug substitution could be associated with a potential risk of adverse events or lower efficacy. The substitution of inhaled drugs within one INN should be made with caution.

Key words: inhalation therapy, drug substitution, pharmaceutical surveillance, adverse events, drug safety.

For citation: Zyryanov S.K., Zatulochina K.E., Asetskaia I.L. A problem of inhaled drug substitutions: an analysis of data from Russian database on adverse events. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 424–429 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-424-429

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП), в т. ч. ингаляционных (ИЛП), продолжает сохранять свою значимость и затрагивает как клиническое применение, так и экономическую сферу обращения лекарственных средств.

Особые подходы к оценке взаимозаменяемости ИЛП обусловлены невозможностью однозначного использования показателей системной биодоступности генерического ЛП при установлении его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату [1, 2].

Наряду с эквивалентностью качественного и количественного состава основного и вспомогательных веществ, распределения в легких и системной фармакокинетики, при установлении взаимозаменяемости ИЛП также должны учитываться сходства используемых средств доставки, свойства ингалятора *in vitro* (в т. ч. размеров частиц аэрозоля), сходство или отличия терапевтической эффективности сравниваемых ЛП [3–5].

По данным многих исследований показано, что ИЛП, содержащие одно и то же действующее вещество, могут оказывать разный клинический эффект. При этом отличия в характеристиках распылительной системы, дозирующего клапана, пропеллента, вспомогательных веществ разных ингаляционных устройств одного типа также могут определить неодинаковую клиническую эффективность препаратов [6].

В связи с тем, что каждое ингаляционное устройство обладает уникальными свойствами, установление взаимозаменяемости на основе идентичности способа введения и применения оказывается практически невыполнимым.

Имеющиеся трудности в оценке терапевтической эквивалентности ингаляционных лекарственных форм обуславливают необходимость проведения фармакоэпидемиологических исследований, посвященных анализу рациональности проводимых замен референтных и воспроизведенных ЛП при их широком применении в клинической практике. По результатам пострегистрационных исследований и программ фармаконадзора при соответствующем уровне репортирования могут быть сделаны выводы об эффективности и безопасности ЛП, а также о возможных рисках при замене ЛП в пределах одного международного непатентованного наименования (МНН). Кроме того, такая информация может рассматриваться в т. ч. как инструмент для постоянного пострегистрационного мониторинга ЛП, уже признанных взаимозаменяемыми.

В связи с этим целью данного исследования явилась оценка проблемы возникновения нежелательных реакций (НР), вызванных заменой ИЛП в рамках одного МНН на основании результатов анализа спонтанных сообщений (СС).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ информации, поступившей в федеральную базу данных СС о НР за период 01.01.09–15.04.18.

Критерии включения в анализ:

- наличие среди подозреваемых в развитии НР / неэффективности ЛП комбинации ипратропия бромид + фенотерол (МНН);
- высокая степень достоверности причинно-следственной связи «ЛП–НР» (определенная, вероятная и возможная).

Для анализа были отобраны СС, в которых содержалась информация о замене ЛП в рамках одного МНН. После этого был проведен их детальный анализ.

Для сравнительного анализа использовались данные СС о НР / неэффективности препарата, в которых не содержались сведения о замене ЛП в рамках одного МНН, поступившие за аналогичный период.

Серьезность НР определялась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12.04.10 № 61 «Об обращении лекарственных средств». При анализе клинической картины применялась классификация НР в соответствии с поражением органов и систем органов Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA®.

Из анализа исключены повторные сообщения, сообщения-дубликаты и невалидные сообщения.

Для всех анализируемых показателей выполнена описательная статистика в зависимости от типа переменной. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Для предотвращения конфликта интересов торговые наименования ЛП были зашифрованы.

Результаты и обсуждение

За исследуемый период в базу данных СС поступило 300 извещений о развитии НР / неэффективности при применении комбинации ипратропия бромид + фенотерол, соответствующих критериям включения. Из них совокупный удельный вес информации о за-

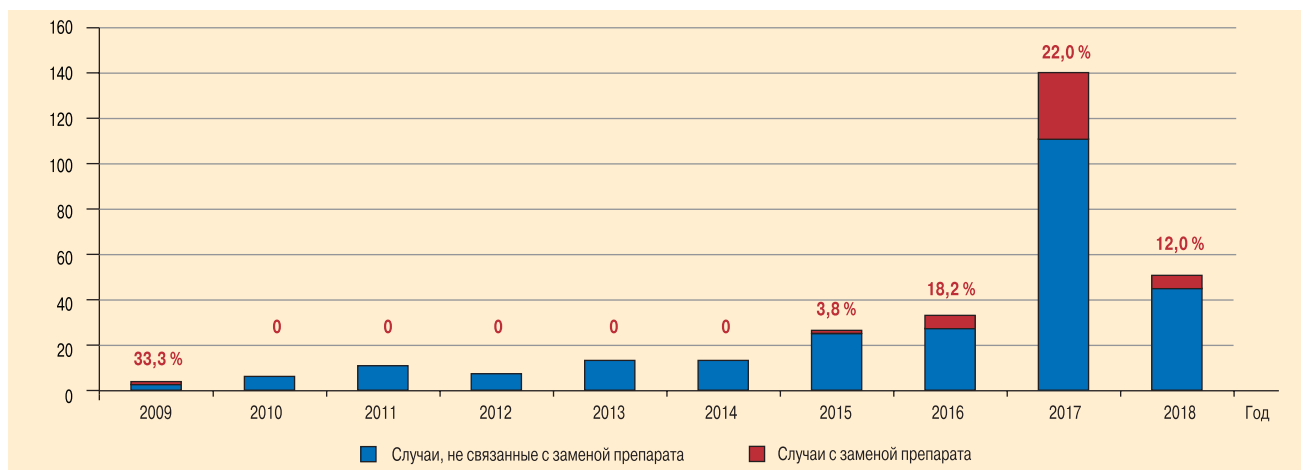


Рисунок. Динамика поступления информации

Примечание: данные за 2018 г. представлены за I квартал.

Figure. An informational flow

Note. Data on the year 2018 include the first three months only

мене ЛП в рамках одного МНН составил 45 (15,0 %) СС (см. рисунок).

Информация о заменах практически во всех случаях поступала от врачей лечебно-профилактических учреждений (55,6 %) или из региональных центров по мониторингу безопасности лекарственных средств (40,0 %). Только в 2 (4,4 %) случаях подобные сведения были репортированы компаниями-производителями.

Отмеченная положительная динамика поступления сведений может быть связана с увеличением эффективности работы по мониторингу безопасности любых лекарственных средств и общей положительной динамикой направления извещений в российскую базу спонтанной отчетности. Рост удельного веса случаев, связанных с заменами ЛП, мог быть следствием акцентирования внимания врачей на репортировании подобной информации в регуляторный орган. Кроме того, в принятом в феврале 2017 г. Приказе Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № 1 071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» определена необходимость сообщать в т. ч. об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности ЛП и выявленных случаях побочных действий ЛП, которые стали основанием для выписки ЛП по торговому наименованию*, что также могло повлиять на увеличение таких данных в федеральной базе.

В сообщениях о НР / неэффективности при замене ЛП ипратропия бромид + фенотерол преимущественно содержалась информация о взрослых пациентах — 84,4 % (табл. 1).

При этом удельный вес сообщений о пожилых пациентах оказался достоверно большим ($p = 0,026$) по сравнению с таковым в случаях, не связанных с заменами ЛП у больных этой же категории. На основании данных метода СС, учитывая его ограничения, однозначно судить о более высоких рисках,

связанных с заменой ЛП у пожилых пациентов, не представляется возможным. Однако этого нельзя исключить, поскольку известно, что возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики в сочетании с полиморбидностью, «хрупкостью» и полипрагмазией у лиц данной категории в целом обуславливают более высокую частоту НР и другие проблемы фармакотерапии [7].

В подавляющем большинстве извещений (98,8 %) в качестве подозреваемого в развитии НР / неэффективности при замене ЛП был указан воспроизведенный ЛП (44 СС). Подозреваемые воспроизведенные ЛП были представлены 2 торговыми наименованиями. Наибольший удельный вес (39 СС) составили

Таблица 1
Распределение пациентов по возрастным группам в спонтанных сообщениях о нежелательных реакциях / неэффективности при замене лекарственного препарата ипратропия бромид + фенотерол; n (%)

Table 1
The distribution of patients according to age in spontaneous reports about adverse events/lower efficacy related to substitution of ipratropium bromide/fenoterol combination; n (%)

Возрастная группа	Число СС	
	связанных с заменой ЛП	не связанных с заменой ЛП
До 1 года	0	7 (2,7)
2 года – 17 лет	7 (15,6)	25 (9,8)
18 лет – 64 года	17 (37,8)	139 (54,5)
65 лет и старше	21 (46,7)*	76 (29,8)*
Неизвестно	0	8 (3,1)

Примечание: СС – спонтанные сообщения; ЛП – лекарственный препарат; * – $p < 0,05$.Note. *, $p < 0,05$.

* Приказ Росздравнадзора от 15.02.17 № 1 071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора». Доступно на: <http://rulaws.ru/acts/Prikaz-Roszdravнадзора-ot-15.02.2017-N-1071/>

случаи, где референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП приводила к неэффективности терапии или развитию НР (86,7 %), в 6 (13,3 %) наблюдениях препарат замены или заменяемый ЛП не указаны. Необходимо отметить, что подобные цифры могут быть во многом связаны не только с профилем безопасности конкретного ЛП, но и со значительными масштабами потребления воспроизведенных препаратов и более частым репортированием о НР соответственно.

По результатам анализа серьезности НР показано, что среди сообщений о замене препарата 35,6 % составили случаи серьезных НР (госпитализация или ее продление, угроза жизни); летальных случаев не зарегистрировано. Достоверных различий по данному показателю с сообщениями, не связанными с заменами ЛП, в которых случаи серьезных и несерьезных НР составили 32,2 и 67,8 % соответственно ($p = 0,65$), не выявлено.

При анализе клинической картины НР установлено, что спектр видов НР практически не отличался как в СС, включающих сведения о замене, так и без таковых, и был представлен нарушениями дыхательной, сердечно-сосудистой систем, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожи и подкожных тканей, общими расстройствами, повреждениями в месте введения препарата и неврологиче-

скими НР (табл. 2). Данных о развитии реакций гиперчувствительности при замене ЛП не поступало.

Наибольший удельный вес в случаях, как связанных с заменой ЛП (51,8 %), так и не связанных с таковой (46,4 % всех НР), составила информация о нарушениях со стороны дыхательной системы. Значительный удельный вес составили извещения о неэффективности или недостаточной эффективности ЛП. Так, подобные данные присутствовали в каждом 3-м (35,6 %) СС, связанном с заменой ЛП, и каждом 4-м (24,7 %), не связанном с таковой.

При сравнении удельного веса разных видов НР от числа всех НР в группе по случаям, связанным и не связанным с заменами ЛП, достоверных отличий ни по одному виду нарушений не выявлено.

При детальном анализе клинической картины НР в случаях, связанных с заменами ЛП, показано, что нарушения со стороны дыхательной системы проявлялись кашлем – 15 (33,3 %), бронхоспазмом – 12 (26,7 %), одышкой – 4 (8,9 %) СС от числа всех извещений о заменах ЛП. Также в качестве НР указывались диспноэ, дисфония, затруднение дыхания, хрипы, першение и боль в горле. Нарушения дыхательной системы в ряде случаев сочетались с указанием о неэффективности ЛП и могли быть проявлениями этой неэффективности: кашель – в 3 случаях, одышка – в 2, бронхоспазм – в 1, затруднение дыхания – в 1.

Таблица 2
Распределение нежелательных реакций по системно-органным классам
Table 2
The distribution of adverse events according to organ systems

Вид НР	Случаи, связанные с заменой ЛП		Случаи, не связанные с заменой ЛП		Удельный вес НР:		
	число серьезных НР / всех НР	удельный вес НР от общего их числа / общего числа сообщений	число серьезных НР / всех НР	удельный вес НР от общего их числа / общего числа сообщений	данного вида, связанных с заменой ЛП, от общего числа НР данного вида (всего)	связанных с заменой ЛП от общего числа НР (всего)	связанных с заменой ЛП от общего числа сообщений о ЛП (всего)
Неэффективность	5 / 16	18,8* / 35,6	20 / 63	13,0* / 24,7	20,3	2,8	5,3
Нарушения:							
• дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	16 / 44	51,8* / 97,8	72 / 224	46,4* / 87,8	16,4	7,7	14,7
• со стороны ЖКТ	0 / 8	9,4* / 17,8	4 / 40	8,3* / 15,7	16,7	1,4	2,7
• общие расстройства и изменения в месте введения	2 / 5	5,9* / 11,1	18 / 47	9,7* / 18,4	9,6	0,9	1,7
• сердечно-сосудистые	3 / 5	5,9* / 11,1	13 / 36	7,5* / 14,1	12,2	0,9	1,7
• со стороны кожи и подкожных тканей	2 / 4	4,7* / 8,9	7 / 25	5,2* / 9,8	13,8	0,7	1,3
• неврологические	0 / 3	3,5* / 6,7	5 / 22	4,6* / 8,6	12,0	0,5	1,0
• иммунной системы	0 / 0	0 / 0	6 / 14	2,9 / 5,5	0,0	0,0	0,0
Применение вне инструкции	0 / 0	0 / 0	2 / 3	0,6 / 1,2	0,0	0,0	0,0
Другие	0 / 0	0 / 0	2 / 9	1,8 / 3,6	0,0	0,0	0,0
Всего	28 / 85	100,0 / –	149 / 483	100,0 / –	–	15,0	28,3

Примечание: ЛП – лекарственный препарат; НР – нежелательные реакции; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; * – $p \geq 0,05$ при сравнении удельного веса НР, связанных с заменой ЛП, с удельным весом НР, не связанных с заменой ЛП.

Notes. *: $p \geq 0,05$ for comparison of proportions of adverse events related to the drug substitution vs to adverse events not related to the drug substitution.

Нарушения со стороны ЖКТ проявлялись тошнотой и рвотой — 8,9 %, фарингитом — 4,4 % числа СС о заменах, а также стоматитом и болью в животе.

Сердечно-сосудистые нарушения характеризовались сердцебиением (3 (6,7 %) наблюдения), тахикардией (2,2 %) и гипотензией (2,2 %).

В 3 (6,7 %) случаях указывалось на развитие кожного зуда, в 1 (2,2 %) — сыпи.

Неврологические расстройства включали по одному случаю головной боли, головокружения и тремора (по 2,2 % соответственно).

Общие расстройства и нарушения в месте введения проявлялись слабостью, ухудшением физического состояния, внутренней дрожью, жжением слизистой оболочки и ощущением заложенности в груди.

В 12 (26,7 %) СС о неэффективности указывалось о необходимости перехода с воспроизведенного на оригинальный ЛП в связи с неэффективностью воспроизведенного ЛП. Из них в 3 (6,7 %) наблюдениях сообщалось о проведении повторной замены воспроизведенного ЛП на оригинальный препарат вследствие его неэффективности (оригинальный ЛП → воспроизведенный ЛП → оригинальный ЛП). В 4 (8,9 %) случаях содержались сведения о развитии неэффективности при переходе с оригинального на воспроизведенный ЛП без указания последующих предпринятых мер.

Подобные осложнения могут оказывать значительное влияние на отдаленный исход заболевания и увеличение расходов на лечение, нивелируя такие преимущества генерических препаратов, как снижение материальных затрат на оказание лекарственной помощи.

Очевидно, что только совокупная эквивалентность свойств воспроизведенного ЛП оригинальному может быть основанием для признания ЛП взаимозаменяемым и гарантировать сохранение надлежащих качеств, безопасности и эффективности. Вместе с тем по результатам настоящего исследования подтвердились возможные риски развития НР и неэффективности при замене ИЛП, при которых в случае принятия решения о замене одного ингалятора на другой в клинической практике требуется тщательная оценка всех факторов как со стороны пациента, так и со стороны ингалятора.

Несмотря на ограничения метода СС, в российскую базу данных НР поступает значительный объем сведений, касающихся безопасности препарата ипратропия бромид + фенотерол, в т. ч. связанных с заменами ЛП в рамках одного МНН, что позволяет при необходимости вырабатывать своевременные административные меры.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что высокий уровень направляемых сведений в регуляторный орган и как можно более полная информация по каждому случаю НР, в особенности касающихся замен в рамках одного МНН, будет способствовать выработке своевременных административных мер, направленных на повышение эффективности и безопасности ИЛП, и также тех ЛП, которые уже признаны взаимозаменяемыми.

Заключение

По результатам исследования установлен значительный удельный вес информации (15,0 %) о НР / неэффективности при замене препарата ипратропия бромид + фенотерол в рамках одного МНН; при этом преобладали случаи, связанные с заменой ИЛП у пожилых пациентов. Наибольший удельный вес (86,7 %) составили случаи развития НР или неэффективности терапии при замене оригинального ЛП на воспроизведенный. В 1/3 поступивших СС содержалась информация о серьезных НР. Наибольший совокупный удельный вес составили сведения о нарушениях со стороны дыхательной системы (51,8 % всех НР) и неэффективности (18,8 % всех НР) на фоне замены ЛП. Подтвердились возможные риски развития НР и неэффективности при замене ИЛП, а также необходимость соблюдения особой осторожности при проведении замены ИЛП в рамках одного МНН.

Благодарности

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5–100».

Публикация осуществлена 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

The publication has been prepared with the support of the «RUDN University Program 5–100».

The publication has been prepared with the financial support 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

1. Lawrence M., Wolfe J., Webb D.R. et al. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, Pt 1): 744–751. DOI: 10.1164/ajrccm.156.3.9608058.
2. Clearie K.I., Williamson P.A., Vaidyanathan S. et al. Systemic bioavailability of hydrofluoroalkane formulation of fluticasone/salmeterol in healthy volunteers via pMDI alone and spacer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 69 (6): 637–644. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03655.x.
3. Зырянов С.К., Айсанов З.Р. Воспроизведенные ингаляционные лекарственные средства: как оценить их свойства? *Пульмонология.* 2012; (3): 115–118.
4. Daley-Yates P.T., Parkins D.A. Establishing bioequivalence for inhaled drugs; weighing the evidence. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8 (10): 1297–1308. DOI: 10.1517/17425247.2011.592827.
5. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. Jan. 22, 2009. London; 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/

Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf [Accessed: July 24, 2018].

6. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care*. 2005, 50 (9): 1177–1190.
7. Davies E.A., O'Mahony M.S. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 80 (4): 796–807. DOI: 10.1111/bcp.12596.
4. Daley-Yates P.T., Parkins D.A. Establishing bioequivalence for inhaled drugs; weighing the evidence. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8 (10): 1297–1308. DOI: 10.1517/17425247.2011.592827.
5. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. Jan. 22, 2009. London; 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf [Accessed: July 24, 2018].
6. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care*. 2005, 50 (9): 1177–1190.
7. Davies E.A., O'Mahony M.S. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 80 (4): 796–807. DOI: 10.1111/bcp.12596.

Поступила 25.07.18

References

1. Lawrence M., Wolfe J., Webb D.R. et al. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, Pt 1): 744–751. DOI: 10.1164/ajrccm.156.3.9608058.
2. Clearie K.I., Williamson P.A., Vaidyanathan S. et al. Systemic bioavailability of hydrofluoroalkane formulation of fluticasone/salmeterol in healthy volunteers via pMDI alone and spacer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 69 (6): 637–644. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03655.x.
3. Zyryanov S.K., Aisanov Z.R. Generic inhaled drugs: how to evaluate their properties? *Pul'monologiya*. 2012; (3): 115–118 (in Russian).

Received July 25, 2018

Фармакоэпидемиологический DDD-, DU90%-анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в условиях стационаров федерального и муниципального подчинения

О.В.Жукова, О.В.Руина, С.В.Кононова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603950, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

Информация об авторах

Жукова Ольга Вячеславовна — к. ф. н., доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 465-09-27; e-mail: ov-zhukova@mail.ru

Руина Ольга Владимировна — к. м. н., старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 784-08-63; e-mail: ruina@pomc.ru

Кононова Светлана Владимировна — д. ф. н., заведующая кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 465-09-01; e-mail: kafedraueft@rambler.ru

Резюме

Цель исследования заключалось в сопоставлении результатов фармакоэпидемиологического анализа антимикробной терапии (АМТ) внебольничной пневмонии (ВП) в 2 стационарах Нижнего Новгорода различного уровня подчинения. **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили данные историй болезни пациентов с ВП ($n = 117$: 51,3 % — мужчины, 48,7 % — женщины), госпитализированных в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода» в 2015 г. (стационар 1) и Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства (Нижний Новгород) в 2016 г. ($n = 48$) (стационар 2). В исследование были включены все больные, госпитализированные в стационар за анализируемый период. Терапия ВП осуществлялась в соответствии со стандартами лечения. При проведении ретроспективной фармакоэпидемиологической оценки анализировались фактическое потребление лекарственных средств (ЛС) на основе установленной суточной дозы (DDD-анализ) и потребление ЛС на основе их доли в общем числе установленных суточных доз (DU90%-анализ). **Результаты.** Наибольшее число назначений в стационаре 1 приходится на защищенные пенициллины и цефалоспорины III поколения, в стационаре 2 — на цефалоспорины III поколения и фторхинолоны. Самое большое значение числа установленных суточных доз (*number of determined daily doses* — NDDD) в стационаре 1 соответствует цефтриаксону (NDDD = 376,0 г), в стационаре 2 — левофлоксацину (NDDD = 468,16 г). В группу, составляющую 90 % всех потребляемых NDDD антимикробных препаратов (АМП) при ВП в стационаре 1, вошли цефтриаксон (46,09 %), левофлоксацин (20,0 %), азитромицин (9,19 %), ципрофлоксацин (9,19 %); в стационаре 2 — левофлоксацин (71,19 %), цефтриаксон (16,50 %), эртапенем (4,70 %). Стоимость 1 DDD в сегменте DU10% (982,12 руб.) более чем в 4 раза превышает таковую в сегменте DU90% (200,0 руб.), что позволяет говорить о преимущественном использовании недорогих по стоимости ЛС в стационаре 1. В сегмент DU10% в стационаре 2 вошли ЛС, доля которых в реальной структуре назначений составила 24,56 %. Стоимость 1 DDD в сегменте DU90% (6 022,88 руб.) в 1,9 раза превышает таковую в сегменте DU10% (3 166,73 руб.), что позволяет говорить о широком использовании дорогостоящих ЛС в стационаре 2. **Заключение.** По результатам проведенного анализа рекомендуется использовать опыт терапии ВП стационара 2. При использовании монотерапии в качестве стартовой значительно снижается лекарственная нагрузка на пациента. Введение дополнительного ЛС в схему лечения отмечено лишь в 15 % случаев, при этом в стационар 2 госпитализированы больные, у которых предшествующая АМТ, проводимая как амбулаторно, так и в условиях других стационаров, была неэффективной. Преемственность опыта АМТ связана со значительным увеличением затрат на АМП. Так, стоимость 1 DDD АМП в сегменте DU90%, используемой в стационаре 1 в 2015 г., составила 200,0 руб., в то время как стоимость 1 DDD в стационаре 2 — 6 022,88 руб. **Ключевые слова:** внебольничная пневмония, антимикробная терапия, фармакоэпидемиологический анализ, DDD-анализ, DU90%-анализ, лекарственная нагрузка.

Для цитирования: Жукова О.В., Руина О.В., Кононова С.В. Фармакоэпидемиологический DDD-, DU90%-анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в условиях стационаров федерального и муниципального подчинения. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 430–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-430-435

Pharmacoeconomic analysis of hospital antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia using DDD and DU90% methods

Ol'ga V. Zhukova, Ol'ga V. Ruina, Svetlana V. Kononova

Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Author information

Ol'ga V. Zhukova, Candidate of Pharmacy, Associated Professor, Department of Management and Economics in Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (831) 465-09-27; e-mail: ov-zhukova@mail.ru

Ol'ga V. Ruina, Candidate of Medicine, Senior Teacher, Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 784-08-63; e-mail: ruina@pomc.ru

Svetlana V. Kononova, Doctor of Pharmacy, Head of Department of Management and Economics in Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (831) 465-09-01; e-mail: kafedraueft@rambler.ru

Abstract

This study was designed to compare results of pharmacoepidemiological analysis of antibacterial therapy in patients with community-acquired pneumonia (CAP) admitted to hospitals of Nizhny Novgorod. **Methods.** Data for analysis were obtained from medical records of all patients with CAP ($n = 117$; 51.3% were males) admitted to two city hospitals in 2015 and 2016. Therapy of CAP was in agreement with corresponding standards. We analyzed real drug utilization using the defined daily dose (DDD) and drug utilization accounting for 90% of the total amount of DDD prescribed (DU90%). **Results.** Penicillinase-resistant penicillins, the 3rd generation cephalosporins and fluoroquinolones were the most often prescribed antibiotics in hospitals. The highest number of DDD was for ceftriaxone (376.0 g) in the hospital 1 and levofloxacin (468.16 g) in the hospital 2. The drugs constituting 90% of the prescription volume for inpatient therapy of CAP were ceftriaxone (46.09%), levofloxacin (20.0%), azithromycin (9.19%), and ciprofloxacin (9.19%) in the hospital 1 and ceftriaxone (16.50%), levofloxacin (71.19%), and ertapenem (4.70%) in the hospital 2. In the hospital 1, the cost of one DDD in DU10% segment (982.12 RUB) was 4-fold higher than that in DU90% segment (200.0 RUB); this suggests that inexpensive drugs were predominantly used in the hospital 1. In the hospital 2, DU10% consisted of two drugs accounting 24.56% of the total prescriptions. The cost of one DDD in DU90% segment (6 022.88 RUB) was 1.9-fold higher than that in DU10% segment (3 166.73 RUB); this suggests that more expensive antibiotics were widely used in the hospital 2. **Conclusion.** The strategy used in the hospital 2 is recommended according to the study results. The initial therapy with a single antibiotic could significantly reduce the drug load for the patient. Addition of the second antibiotic to the treatment was needed in 15% only, though patients were admitted to a hospital after the treatment failure both in ambulatory settings and in other hospitals.

Key words: community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, pharmacoepidemiological analysis, DDD, DU90%, drug load.

For citation: Zhukova O.V., Ruina O.V., Kononova S.V. Pharmacoeconomic analysis of hospital antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia using DDD and DU90% methods. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 430–435 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-430-435

В структуре причин смерти в мире пневмонии занимают 4–8-е места после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний, cerebrovasкулярной патологии и хронических обструктивных заболеваний легких, а среди инфекционных болезней — 1-е место (каждая 2-я смерть в гериатрической популяции и 90 % летальных исходов от респираторных инфекций у лиц старше 64 лет) [1].

Диагностика и лечение этого заболевания во всем мире остается одной из сложных проблем здравоохранения [2].

Внебольничная пневмония (ВП) очень широко распространена и является частой причиной обращения за медицинской помощью [3]. Антимикробные препараты (АМП) занимают ведущее место в фармакотерапии ВП. Выбор АМП оказывает прямое влияние на исход заболевания, поэтому целью фармакоэпидемиологических исследований является анализ проводимой фармакотерапии и выбор оптимальных схем лечения.

Фактическое потребление лекарственных средств (ЛС) на основе установленной суточной дозы (DDD-анализ) — основной инструмент, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для проведения исследований по изучению использования ЛС¹. Преимуществом данного анализа является отражение не только количества назначаемых ЛС, но и лекарственной нагрузки с учетом дозировки назначаемого ЛС и длительности применения [4]. На основании DDD-анализа выполняется количественный анализ потребления ЛС — DU90%-анализ. При выполнении DDD- и DU90%-анализов, а также при сопоставлении их результатов между регионами и отдельными медицинскими организациями облегчается работа врачей-клинических фармакологов, организаторов здравоохранения, участвующих в лекарственном обеспечении медицинских организа-

ций. Однако таких исследований в настоящее время практически не представлено.

Целью данной работы явилось сопоставление результатов фармакоэпидемиологического анализа применения АМП при ВП в 2 стационарах.

Материалы и методы

Материалами для исследования послужили данные историй болезни пациентов с ВП, госпитализированных в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода» (стационар 1) в 2015 г. ($n = 117$: 51,3 % — мужчины, 48,7 % — женщины), а также в Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства (стационар 2) в 2016 г. ($n = 48$). В исследование включены все пациенты, госпитализированные в стационар за анализируемый период. Терапия ВП осуществлялась в соответствии со стандартами лечения^{2,3}. Возраст больных, госпитализированных в стационар 1, составил 21–91 год, из которых наибольшая доля — лица старше 60 лет. Диагноз подтвердился при поступлении больных в стационар с помощью рентгенологических и бактериологических исследований.

Средняя степень тяжести ВП диагностирована у 85 (72,65 %) пациентов, тяжелая форма ВП — у 32 (27,35 %). Сопутствующая патология установлена у 84,6 % пациентов, что обусловлено распределением больных по возрастам — у лиц в возрасте от 21 до 40 лет таковая не выявлена.

Возраст пациентов, госпитализированных в стационар 2, составил 22–84 ($54,79 \pm 17,49$) года. Диагноз был подтвержден рентгенологическими исследованиями при поступлении.

¹ WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. 5th ed. Oslo; 2002.

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.12 № 1658н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести».

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.12 № 741н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени с осложнениями».

Средняя степень тяжести ВП диагностирована в 20 (41,67 %) случаях, тяжелая форма ВП — в 28 (58,33 %). У 72,92 % больных выявлена сопутствующая патология, из них у 42,86 % — острые или хронические заболевания дыхательной системы (острый бронхит, гайморит, синусит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма).

Клиническая эффективность лечения оценивалась по данным историй болезни на основании оценки лечащего врача — как выздоровление или улучшение.

На основании данных историй болезни стационарных больных с ВП проведен ретроспективный анализ антимикробной терапии (АМТ).

При проведении ретроспективной фармакоэпидемиологической оценки использовались результаты DDD- и DU90%-анализов. DDD-анализ представляет количественные данные о потреблении ЛС в стационаре при ВП. В ходе исследования определено число установленных суточных доз (*number of determined daily doses* — NDDD) за анализируемый период (квартал, год и т. д.), что является основным критерием при проведении DDD-анализа. Установленная суточная доза ЛС (DDD) является технической единицей измерения. Она не равна рекомендуемой суточной дозе, зависящей от степени тяжести, характера течения заболевания, массы тела пациента и т. д. Измеряется в единицах, которые используются в клинической практике (мг, г, МЕ и т. д.).

Оценка числа установленных суточных доз ЛС на 1 пациента в год (NDDD / 1 пациент в год), а также на 100 койко-дней (NDDD / 100 койко-дней) проводилась при использовании формул (1) и (2) соответственно:

$$\text{NDDD} / 1 \text{ пациент в год} = \text{NDDD} / n, \quad (1)$$

где n — число пациентов.

$$\text{NDDD} / 100 \text{ койко-дней} = \text{NDDD} \times 100 / \text{Число койко-дней}. \quad (2)$$

Информация о величине DDD получена на специализированном сайте ВОЗ *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (http://www.whocc.no/atc_ddd_index).

Результаты и обсуждение

Анализ АМТ, применяемых в стационаре 1, проведен в 2016 г. [5, 6]. В ходе ретроспективного анализа АМТ ВП установлено, что наибольшее количество назначений в стационаре 1 приходилось на защищенные β -лактамы (ампициллин / сульбактам) и составило 51,3 % назначения всех АМП. Данная группа АМТ в стационаре 2 не использовалась — наибольшее число назначений приходилось на фторхинолоны (левофлоксацин) — 33,3 %. В стационаре муниципального уровня левофлоксацин использовался в 9,9 % случаев, занимая 3-ю позицию наравне с азитромицином по частоте назначения после ампициллина / сульбактама и цефтриаксона (табл. 1).

Обращает на себя внимание отсутствие ципрофлоксацина в схемах лечения ВП в стационаре 1. В стационаре 2 данный АМП назначался в 5,9 % случаев.

При диагностировании ВП средней степени тяжести в стационаре 2 всем пациентам назначалась монотерапия. Дополнительные АМП вводились в схему лечения в 15 % случаев. При диагностировании ВП средней степени тяжести в стационаре 1 монотерапия назначалась 84,7 % госпитализированных. В 12,5 % случаев лечение было неэффективным, при этом потребовались дополнительные АМП. При комбинированной терапии ВП в стационаре 1 положительные клинические эффекты отмечены в 100 % случаев. Комбинации включали 2 АМП — цефтриаксон + сультамициллин и цефтриаксон + левофлоксацин.

В терапии ВП средней степени тяжести в стационаре 1 лекарственная нагрузка АМП на пациентов была выше, чем в стационаре 2. Это связано с тем, что в стационаре федерального уровня использовалась монотерапия, а в стационаре муниципального уровня в 15,3 % — комбинированная терапия в качестве стартовой.

Лекарственная нагрузка АМП на пациентов в стационаре 1 оказалась несколько выше, что связано с использованием в 15,3 % случаев ВП средней степени тяжести комбинированной терапии, в то время

Таблица 1
Частота назначения лекарственных средств для антимикробной терапии
Table 1
Frequency of prescribing antibiotics

Международное непатентованное наименование	Стационар 2		Стационар 1	
	частота назначения, %	число назначений	частота назначения, %	число назначений
Моксифлоксацин	3,5	2	1,3	2
Левофлоксацин	33,3	19	9,9	15
Меропенем	1,8	1	2,0	3
Азитромицин	1,8	1	9,9	15
Цефтаролина фосамил	14,0	8	—	—
Эртапенем	7,0	4	—	—
Цефтриаксон	35,1	20	17,8	27
Ципрофлоксацин	—	—	5,9	9
Амикацин	—	—	2,0	3
Ампициллин / сульбактам	—	—	51,3	78

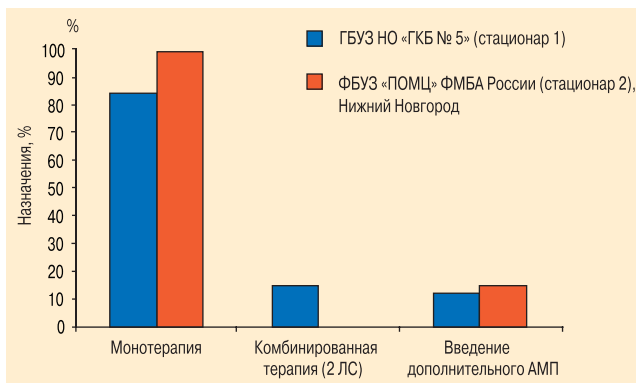


Рис. 1. Антимикробная терапия внебольничной пневмонии средней степени тяжести

Примечание: ГБУЗ НО «ГКБ № 5» — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода»; ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России — Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства; ЛС — лекарственное средство; АМП — антимикробные препараты.

Figure 1. Antibiotic therapy of moderate community-acquired pneumonia

как в стационаре федерального уровня в качестве стартовой использовалась лишь монотерапия (рис. 1).

При лечении ВП тяжелой степени в стационаре 2 использовалась монотерапия. В 11,0 % случаев имело место введение дополнительного АМП. В стационаре 1 монотерапия применялась у 34,4 % пациентов. В качестве монотерапии использовался цефтриаксон; при этом положительный эффект наблюдался в 63,6 % случаев. В стационаре 2 цефтриаксон в качестве монотерапии использовался в 33,3 % случаев ВП тяжелой степени. Данные особенности указывают на большую лекарственную нагрузку АМП на пациентов в стационаре муниципального уровня.

Лекарственная нагрузка в муниципальном стационаре при лечении ВП тяжелой степени составила 2,1 АМП в расчете на 1 больного, в то время как в стационаре 2 данный показатель составил 1,3 (рис. 2).

Также обращает на себя внимание соотношение пациентов с ВП средней и тяжелой степени: в стационаре 1 данный показатель составил 2,7; в стационаре 2 — 0,7.

На следующем этапе исследования сопоставлены результаты DDD-анализа (табл. 2).

Ведущее место в интенсивности потребления АМП в стационаре 2 принадлежит левофлоксацину, цефтриаксону и этапенему. Самое большое значение NDDD соответствует левофлоксацину, затем следует цефтриаксон (NDDD = 108,5 г, что в 4,3 раза меньше, чем для левофлоксацина); в стационаре 1 — цефтриаксону, ампициллину / сульбактаму; 3-ю позицию по интенсивности применения разделяют азитромицин и левофлоксацин (NDDD в год = 75,0 г). Ципрофлоксацин, назначаемый при подозрении на инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с тяжелой ВП, широко использовался в стационаре 1 (NDDD в год = 63,0 г). В стационаре 2 данное ЛС не назначалось; здесь наибольшее число назначений приходится на цефалоспорины III поколения и фторхинолоны. Также обращает на себя внима-

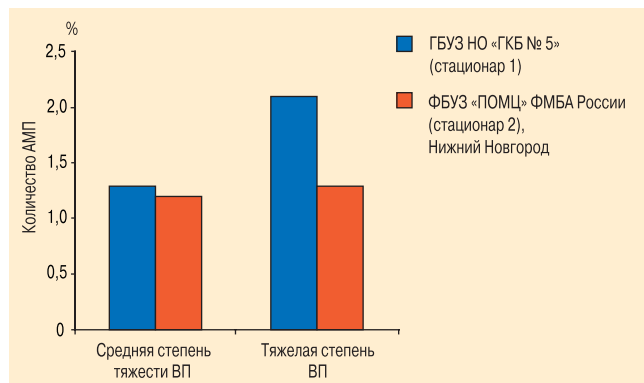


Рис. 2. Лекарственная нагрузка из расчета на 1 пациента при терапии внебольничной пневмонии различной степени тяжести в стационарах федерального и муниципального уровня

Примечание: ГБУЗ НО «ГКБ № 5» — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода»; ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России — Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства; ВП — внебольничная пневмония; АМП — антимикробные препараты.

Figure 2. Antibiotic drug load per one patient during treatment of community-acquired pneumonia in various hospitals

ние довольно частое назначение цефалоспоринов V поколения (14,04 % в общей структуре назначений), что связано с госпитализацией пациентов, у которых предшествующая АМТ была неэффективной (в т. ч. в условиях муниципальных стационаров).

После определения NDDD рассчитывались показатели, характеризующие использование ЛС при данной нозологии в стационарах — число установленных суточных доз ЛС на 1 пациента в год (NDDD / 1 пациент в год), дающее представление о количестве дней лечения данным ЛС каждого пациента ежегодно и используемое для оценки потребления ЛС, применяющихся короткими курсами (рис. 3).

Затем было определено количество установленных суточных доз ЛС на 100 койко-дней (NDDD / 100 койко-дней), дающее представление о доле паци-

Таблица 2
Число установленных суточных доз антимикробных препаратов в терапии внебольничной пневмонии в условиях стационаров

Table 2
Number of defined daily doses of antibiotics in hospital treatment of community-acquired pneumonia

Лекарственное средство	NDDD в год, г	
	Стационар 1	Стационар 2
Цефтриаксон	376,00	108,50
Ципрофлоксацин	63,00	—
Ампициллин / сульбактам	163,20	—
Левофлоксацин	75,00	468,16
Азитромицин	75,00	3,00
Моксифлоксацин	20,00	8,00
Амикацин	5,98	—
Меропенем	10,80	15,00
Эртапенем	—	30,92
Цефтаролина фосамил	—	24,00

Примечание: NDDD (number of determined daily doses) — число установленных суточных доз.

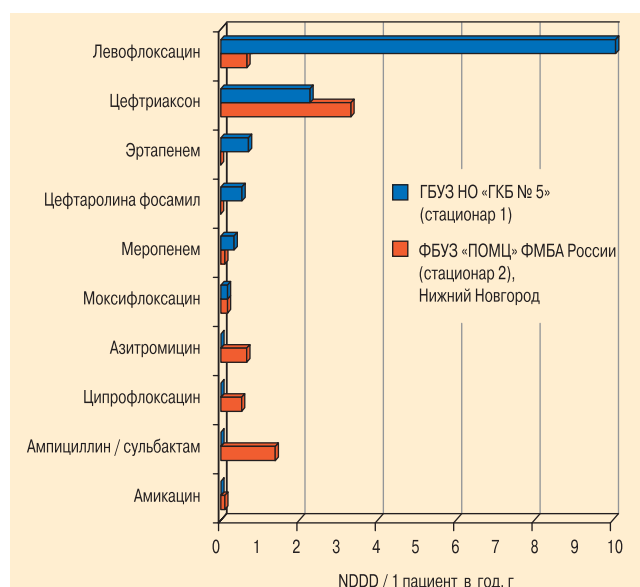


Рис. 3. Число установленных суточных доз лекарственных средств на 1 пациента в год (NDDD / 1 пациент в год); граммы
Примечание: NDDD (number of determined daily doses) — число установленных суточных доз; ГБУЗ НО «ГКБ № 5» — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода»; ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России — Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства.
Figure 3. Number of defined daily doses per one patient per a year, gramme

ентов в стационаре, получающих определенный вид лечения (рис. 4).

Затем проводился анализ потребления АМП при ВП на основе их доли в общем числе установленных суточных доз (DU90%-анализ).

Рассчитанные NDDD в год для каждого АМП, который использовался в терапии ВП, ранжировались от большего к меньшему, а затем рассчитывалась доля каждого ЛС в общем NDDD, которое принималось за 100 % всех использованных ЛС. Итогом стало формирование 2 групп ЛС — в 1-ю группу (DU90%) были включены ЛС, составляющие 90 %

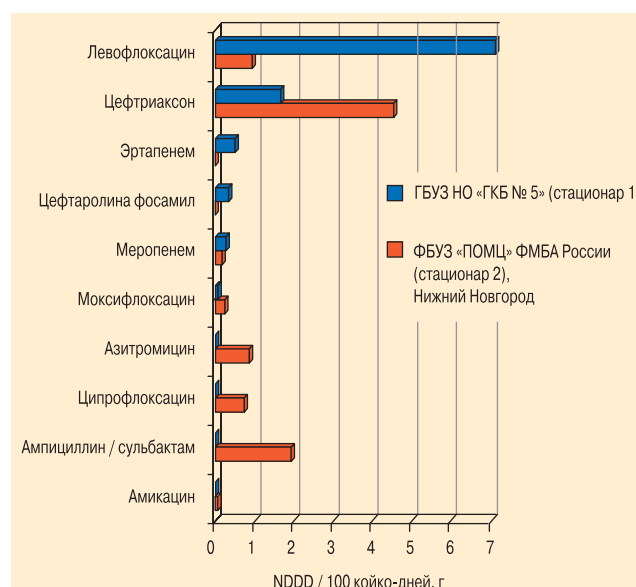


Рис. 4. Число установленных суточных доз лекарственных средств на 100 койко-дней; граммы
Примечание: NDDD (number of determined daily doses) — число установленных суточных доз; ГБУЗ НО «ГКБ № 5» — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода»; ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России — Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства.
Figure 4. Number of defined daily doses per 100 days of hospital treatment

потребляемых NDDD при ВП в анализируемом стационаре; 2-ю группу составили ЛС с небольшим показателем NDDD, которые составили оставшиеся 10 % всех NDDD (табл. 3).

В 1-ю группу, составившую 90 % всех потребляемых NDDD АМП при ВП в условиях стационара 2, вошли левофлоксацин (71,19 %), цефтриаксон (16,50 %), эртапенем (4,70 %). В условиях стационара 1 указанную группу составили цефтриаксон (46,09 %), левофлоксацин (20,01 %), азитромицин (9,19 %), ципрофлоксацин (9,19 %), моксифлоксацин (7,73 %); табл. 4.

Таблица 4

Результаты DU90%-анализа антимикробных препаратов, использованных при терапии внебольничной пневмонии в стационаре 1

Table 4

Results of DU90% analysis of antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in the hospital 1

Лекарственное средство	NDDD в год, г	Доля лекарственного средства	Суммарный процент
Левофлоксацин	468,16	71,19438	
Цефтриаксон	108,50	16,49989	87,69427294
Эртапенем	30,92	4,702089	92,39636242
Цефтаролина фосамил	24,00	3,649746	96,04610846
Меропенем	15,00	2,281091	98,32719973
Моксифлоксацин	8,00	1,216582	99,54378175
Азитромицин	3,00	0,456218	100
Всего	657,58	100	

Примечание: NDDD (number of determined daily doses) — число установленных суточных доз.

Лекарственное средство	NDDD в год, г	Доля лекарственного средства	Суммарный процент
Цефтриаксон	376,00	46,09085	46,09085
Левофлоксацин	163,20	20,0052	66,09604829
Азитромицин	75,00	9,193566	75,2896138
Ципрофлоксацин	75,00	9,193566	84,48317931
Моксифлоксацин	63,00	7,723142	92,20632155
Ампициллин / сульбактам	37,60	4,609085	
Меропенем	20,00	2,451617	
Амикацин	5,98	0,732976	
Всего	815,18	100	

Примечание: NDDD (number of determined daily doses) — число установленных суточных доз.

В реальной структуре назначений в стационаре 2 ЛС группы DU90% составляют 75,44 %. В сегмент DU10% вошли ЛС, доля которых в реальной структуре назначений — 24,56 %, при этом стоимость 1 DDD в сегменте DU90% (6 022,88 руб.) в 1,9 раза превышает таковую в сегменте DU10% (3 166,73 руб.), что позволяет говорить о широком использовании дорогостоящих АМП (оригинальные ЛС и высококачественные генерики).

Стоимость 1 DDD в сегменте DU10% (982,12 руб.) АМП, используемых в стационаре 1, в > 4 раза превышает таковую в сегменте DU90% (200,0 руб.), что позволяет говорить о преимущественном использовании недорогих ЛС.

Заключение

Проведенный анализ сопоставления фармакоэпидемиологических данных об использовании АМП в терапии ВП в условиях стационаров различного уровня позволяет рекомендовать опыт терапии ВП стационара федерального уровня. Использование монотерапии в качестве стартовой позволяет значительно снизить лекарственную нагрузку на пациента. Введение дополнительного ЛС в схему лечения потребовалось лишь в 15 % случаев, у остальных больных положительный клинический эффект был достигнут при использовании 1 АМП. При этом в стационар 2 были госпитализированы лица, у которых предшествующая АМТ, проводимая как амбулаторно, так и в условиях других стационаров, была преимущественно неэффективной. Преимущество опыта АМТ связана со значительным увеличением затрат на АМП. Так, стоимость 1 DDD АМП в сегменте DU90%, используемой в стационаре 1 в 2015 г., составила 200,0 руб., в то время как стоимость 1 DDD в стационаре 2 — 6 022,88 руб.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Благодарности

Авторы выражают благодарность директору Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства (Нижний Новгород) к. м. н. С.В. Романову и заместителю директора к. м. н. М.В. Хазову, а также главному врачу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода» Н.Н. Сухачевой за оказанную помощь при проведении данного исследования.

Acknowledgement

The authors express gratitude to S.V. Romanov, Director, and M.V. Khazov, Deputy Director, and the staff of Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia, for their assistance in conducting this study. The authors also express gratitude to N.N. Sukha-

cheva, Hospital Chief Officer, and the staff of City Teaching Hospital No.5 for their assistance in conducting this study.

Литература

1. Синопальников А.И., Козлов Р.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город; 2007.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: МИА; 2006.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. 2014 г. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (3): 8–37.
4. McGavock H., ed. Handbook of Drug Use Research Methodology. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilisation Research Group; 2000.
5. Жукова О.В., Руина О.В., Кузоватова Е.А. и др. Эффективность и стоимость антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в типичной стационарной практике. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016; 25 (3): 89–95.
6. Жукова О.В., Руина О.В., Кононова С.В., Кобышкина Т.М. Анализ эффективности антимикробной терапии внебольничной пневмонии в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (8): 17–21. DOI: 10.17116/terarkh201789817-21.

Поступила 26.01.17

Reference

1. Sinopal'nikov A. I., Kozlov R.I. Community-Acquired Airway Infections. A practical handbook. Moscow: Prem'yer MT, Nash Gorod; 2007 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskiy L.S. Pneumonia. Moscow: MIA; 2006 (in Russian).
3. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Respiratory Society and Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Russian Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults, 2014. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (3): 8–37 (in Russian).
4. McGavock H., ed. Handbook of Drug Use Research Methodology. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilisation Research Group; 2000.
5. Zhukova O.V., Ruina O.V., Kuzovatova E.A. et al. The cost-efficacy of antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in a common hospital. *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2016; 25 (3): 89–95 (in Russian).
6. Zhukova O.V., Ruina O.V., Kononova S.V., Konyshkina T.M. An efficacy analysis of antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (8): 17–21. DOI: 10.17116/terarkh201789817-21 (in Russian).

Received January 26, 2017

Ингаляция комбинированного препарата 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты в составе комплексной терапии больных муковисцидозом: результаты российского наблюдательного исследования

Е.Л.Амелина^{1,2}, Е.И.Кондратьева^{3,4}, С.А.Красовский¹⁻³, И.К.Ашерова⁵, А.В.Орлов⁶, Т.А.Степаненко⁷, О.И.Симонова^{8,9}, Е.В.Бойцова¹⁰, В.Д.Шерман^{3,4}, Ю.В.Горина^{8,9}, М.А.Мухина⁹, Н.В.Мещенкова¹¹

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

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

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

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

5 – Государственное учреждение здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»: 150003, Ярославль, пр-т Ленина, 12 / 76;

6 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница Святой Ольги»: 194156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2;

7 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

8 – Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

9 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1 / 9;

10 – Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

11 – Общество с ограниченной ответственностью «Къези Фармасьютикалс»: 127015, Москва, ул. Вятская, 27, стр. 13

Информация об авторах

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamolina@mail.ru

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

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Ашерова Ирина Карловна — д. м. н., заведующая отделением пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (4852) 74-66-34; e-mail: irina_asheroval@mail.ru

Орлов Александр Владимирович — к. м. н., заведующий инфекционным отделением (Центр муковисцидоза) Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская больница Святой Ольги»; тел.: (812) 295-69-92; e-mail: orlovcf@rambler.ru

Степаненко Татьяна Александровна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением № 2 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., профессор, заведующая отделением муковисцидоза Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель службы муковисцидоза медико-генетического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 134-14-77; e-mail: oisimonova@mail.ru

Бойцова Евгения Викторовна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии научно-исследовательского клинического центра Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@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 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативный центр для детей»; тел.: (495) 111-85-80; e-mail: tovika@yandex.ru

Горина Юлия Викторовна — к. м. н., врач-педиатр отделения муковисцидоза Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-педиатр медико-генетического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 134-14-77; e-mail: gorinova@nczd.ru

Мухина Мария Алексеевна — врач-педиатр медико-генетического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 959-87-74; e-mail: mariemuch@yandex.ru

Мещенкова Наталия Владимировна — старший медицинский советник медицинского отдела Общества с ограниченной ответственностью «Къези Фармасьютикалс»; тел.: (495) 967-12-12; e-mail: n.meshchenkova@chiesi.com

Резюме

Проведено неинтервенционное проспективное когортное исследование у больных муковисцидозом (МВ), получающих муколитическую терапию комбинированным препаратом 7%-го гипертонического раствора (ГР) хлорида натрия (NaCl) и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты (ГК) (медицинское изделие (МИ) Гианеб) и 7%-го ГР NaCl в течение 4 и 8 нед. **Материалы и методы.** В исследование включены больные МВ ($n = 74$) старше 12 лет. Проведен сравнительный анализ респираторной функции, удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения через 4 нед. терапии в группах пациентов, получавших 7%-ный ГР NaCl ($n = 33$) и МИ Гианеб ($n = 41$), при этом представлена динамика данных показателей на фоне применения МИ Гианеб в течение 8 нед. ($n = 41$). **Результаты.** В группе МИ Гианеб через 4 нед. терапии отмечался прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 5,8 % ($p = 0,037$), через 8 нед. от начала лечения в этой же группе отмечен дополнительный прирост ОФВ₁ еще на 5,5 % ($p = 0,020$), что в целом составило 11,3 % от начала лечения до окончания наблюдения ($p < 0,001$). В группе больных, получавших 7%-ный ГР NaCl, достоверного увеличения этого показателя не отмечено. Выявлена статистически значимая разница между группами лечения по следующим признакам: заложенность носа, ушей и / или скопление слизи в горле, грудной клетке — 62,9 % vs 83,9 % ($p = 0,0014$), возникновение или увеличение интенсивности кашля — 68,8 % vs 93,8 % ($p < 0,0001$), раздражение горла — 43,8 % vs 68,8 % ($p = 0,0006$), неприятный вкус — 29,4 % vs 43,8 % ($p = 0,0398$), а также нарушение равновесия — 12,5 % vs 3,1 % ($p = 0,0317$). **Заключение.** МИ Гианеб в сравнении с 7%-ным ГР NaCl имеет лучшую переносимость у пациентов с МВ. При использовании МИ Гианеб в течение 1 мес. снижаются частота и выраженность раздражения слизистой оболочки глотки, кашля и заложенности носа. При продлении лечения препаратом МИ Гианеб до 2 мес. переносимость лечения улучшается, показатель ОФВ₁ достоверно увеличивается.

Ключевые слова: муковисцидоз, хлорид натрия, гиалуроновая кислота.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Ашерова И.К., Орлов А.В., Степаненко Т.А., Симонова О.И., Бойцова Е.В., Шерман В.Д., Горина Ю.В., Мухина М.А., Мешенкова Н.В. Ингаляция комбинированного препарата 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-ной гиалуроновой кислоты в составе комплексной терапии больных муковисцидозом: результаты российского наблюдательного исследования. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 436–444. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-436-444

Inhaled combination of 7% hypertonic saline and 0.1% hyaluronic acid in therapy of patients with cystic fibrosis: results of a Russian observational study

Elena L. Amelina^{1,2}, Elena I. Kondrat'yeva^{3,4}, Stanislav A. Krasovskiy¹⁻³, Irina K. Asherova⁵, Aleksandr V. Orlov⁶, Tat'yana A. Stepanenko⁷, Ol'ga I. Simonova^{8,9}, Evgeniya V. Boytsova¹⁰, Viktoriya D. Sherman^{3,4}, Yuliya V. Gorinova^{8,9}, Mariya A. Mukhina⁹, Nataliya V. Meshchenkova¹¹

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 2 – D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia;
- 3 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia;
- 4 – Moscow Regional State Referral Center for Children: ul. Komintern 24A, build.1, Mytishchi of Moscow Region, 1141007, Russia;
- 5 – Yaroslavl' Pediatric State Teaching Hospital No.1: pr. Lenina 12/76, Yaroslavl', 150003, Russia;
- 6 – Holy Olga Saint-Petersburg Pediatric State Hospital: ul. Zemlede'l'cheskaya 2, Saint-Petersburg, 194156, Russia;
- 7 – Saint-Petersburg City State Multidisciplinary Hospital No.2: Uchebnyy per. 5, Saint-Petersburg, 194354, Russia;
- 8 – Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: Lomonosovskiy pr. 2, build.1, Moscow, 119991, Russia;
- 9 – Morozov State Pediatric Teaching Hospital; Moscow Healthcare Department: 4th Dobryninskiy per. 1/9, Moscow, 119049, Russia;
- 10 – Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Rentgena 12, Saint-Petersburg, 197022, Russia;
- 11 – Chiesi Pharmaceuticals LLC: ul. Vyatskaya 27, build. 13, Moscow, 127015, Russia

Author information

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

Elena I. Kondrat'yeva, 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

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

Irina K. Asherova, Doctor of Medicine, Head of Pulmonology Division, Yaroslavl' Pediatric State Teaching Hospital No.1; tel.: (4852) 74-66-34; e-mail: irina_asherova@mail.ru

Aleksandr V. Orlov, Candidate of Medicine, Head of Department of Infectious Diseases, Center for Cystic Fibrosis, Holy Olga Saint-Petersburg Pediatric State Hospital; tel.: (812) 295-69-92; e-mail: orlovcf@rambler.ru

Tat'yana A. Stepanenko, Candidate of Medicine, Head of Department of Pulmonology No.2, Saint-Petersburg City State Multidisciplinary Hospital No.2; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru

Ol'ga I. Simonova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Cystic Fibrosis, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; Head of Service for Cystic Fibrosis, Medical and Genetic Department, Morozov State Pediatric Teaching Hospital; Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 134-14-77; e-mail: oisimonova@mail.ru

Evgeniya V. Boytsova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Therapeutic Pulmonology, Research and Clinical Center, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; a pediatrician, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (495) 111-85-80; e-mail: tovika@yandex.ru

Yuliya V. Gorinova, Candidate of Medicine, a pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; a pediatrician, Medical and Genetic Department, Morozov State Pediatric Teaching Hospital; Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 134-14-77; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Mariya A. Mukhina, a pediatrician, Medical and Genetic Department, Morozov State Pediatric Teaching Hospital; Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 959-87-74; e-mail: mariemuch@yandex.ru

Nataliya V. Meshchenkova, Senior Medical Advisor, Medical Division, Chiesi Pharmaceuticals LLC; tel.: (495) 967-12-12; e-mail: n.meshchenkova@chiesi.com

Abstract

This was an observational prospective cohort study of safety and efficacy of mucolytic therapy with inhaled combination of 7% hypertonic saline (HS) and 0.1% hyaluronic acid (HA) and 7% hypertonic saline alone in patients with cystic fibrosis (CF). The treatment duration was 4 weeks, the follow-up of patients was continued up to 8 weeks. **Methods.** The study involved 74 CF patients aged > 12 years. A comparative analysis of respiratory function, patients' satisfaction with therapy, and efficacy and safety of 4-wk treatment was performed in groups of patients treated with 7% HS ($n = 33$) or 7% HS+HA ($n = 41$). Changes in patients' status ($n = 41$) were assessed after 8 weeks. **Results.** The forced expiratory volume for 1 sec (FEV₁) increased by 5.8 % ($p = 0.037$) after 4-wk therapy with HS+HA and additionally increased by 5.5 % ($p = 0.020$) in 8 weeks after starting the treatment; the total growth in FEV₁ during the study was 11.3 % ($p < 0.001$). FEV₁ did not improve in the HS group. Nasal and ear congestion, mucus in the throat or in the chest (62.9 % vs 83.9 %; $p = 0.0014$), appearance or worsening of cough (68.8 % vs 93.8 %; $p < 0.0001$), sore throat (43.8 % vs 68.8 %; $p = 0.0006$), unpleasant taste (29.4 % vs 43.8 %; $p = 0.0398$), and balance disorder (12.5 % vs 3.1 %; $p = 0.0317$) significantly differed between the groups. **Conclusion.** HS+HA was better tolerated compared to HS in CF patients. One-month therapy with HS+HA could decrease frequency and severity of sore throat, cough and nasal congestion in CF patients. Prolonged treatment with HS+HA for 2 months was associated with improved tolerability of the drug and significant increase in FEV₁.

Key words: cystic fibrosis, saline solution, hyaluronic acid.

For citation: Amelina E.L., Kondrat'yeva E.I., Krasovskiy S.A., Asherova I.K., Orlov A.V., Stepanenko T.A., Simonova O.I., Boytsova E.V., Sherman V.D., Gorinova Yu.V., Mukhina M.A., Meshchenkova N.V. Inhaled combination of 7% hypertonic saline and 0.1% hyaluronic acid in therapy of patients with cystic fibrosis: results of a Russian observational study. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 436–444 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-436-444

Поражение легких определяет тяжесть течения муковисцидоза (МВ) и остается главной причиной смерти больных. Именно поэтому столь актуально изучение новых методов терапии данной легочной патологии. В основе «порочного круга», сформированного хронической инфекцией дыхательных путей, активным нейтрофильным воспалением и прогрессирующей бронхиальной обструкцией, лежат нарушение функции ионных каналов с формированием обезвоженного вязкого секрета и нарушением мукоцилиарного клиренса. С целью разжижения и улучшения эвакуации мокроты у больных МВ применяется 7%-ный гипертонический раствор (ГР) натрия хлорида (NaCl), который в контролируемых исследованиях вызывал улучшение показателей функции легких и достоверное снижение частоты легочных обострений, при этом была показана его безопасность при постоянном ингалировании 2 раза в сутки в течение 48 нед. [1].

В настоящее время 7%-ный ГР NaCl рекомендован в качестве постоянной муколитической терапии для пациентов с МВ [2]. По данным Национального регистра пациентов с МВ (2016), в Российской Федерации терапию ГР NaCl получают 54,5 % больных МВ [3], тем не менее постоянные ингаляции 7%-го ГР NaCl могут быть связаны с риском неполной приверженности лечению из-за побочных эффектов, связанных с раздражающим действием соли, — увеличением кашля и бронхоспазмом, неприятным соленым вкусом раствора. В различных исследованиях *in vitro* и *in vivo* описаны смягчающие эффекты гиалуроновой кислоты (ГК) — гликозамингликана, отвечающего за водный гомеостаз во внеклеточном матриксе. Показано, что при воздействии ГК улучшается гидратация и уменьшается раздражение дыхательных путей [4–8]. По результатам нескольких контролируемых исследований также установлено, что добавление 0,1%-го раствора ГК

к ГР NaCl переносится лучше, чем 7%-ный ГР NaCl отдельно [9–12].

В декабре 2015 г. в России зарегистрирован 7%-ный ГР NaCl в комбинации с 0,1%-ным раствором ГК (медицинское изделие (МИ) Гианеб®, Къези Фармацевтичи, Италия). Целью данного наблюдательного исследования является оценка приверженности лечению и удовлетворенности больных МВ при терапии МИ Гианеб в сравнении с 7%-ным ГР NaCl.

Материалы и методы

В данном неинтервенционном проспективном когортном исследовании принимали участие больные МВ ($n = 74$) в возрасте 12 лет и старше, получающие муколитическую терапию комбинированным препаратом 7%-го ГР NaCl и 0,1%-ной ГК (МИ Гианеб®, Къези Фармацевтичи, Италия) или 7%-ным ГР NaCl. Исследование проводилось с июля 2016 г. по февраль 2017 г. в 7 центрах муковисцидоза в Москве, Московской области, Санкт-Петербурге и Ярославле. Критериями включения в исследование являлись назначение пациентам с подтвержденным диагнозом «муковисцидоз» и показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 40–90 % долж. муколитической терапии согласно клиническим стандартам (ингаляции по 4,5 мл 2 раза в день) комбинированным препаратом МИ Гианеб или 7%-ного ГР NaCl. Ингаляции МИ Гианеб проводились согласно инструкции по применению — по 5 мл 2 раза в день. У всех больных предварительно выполнялись ингаляции бронходилататора (2 ингаляционные дозы дозированного аэрозоля фенотерол / ипратропия бромид). При этом пациенты получали базисную терапию. При применении дорназы альфа и / или терапии антибактериальными препаратами лечение МИ Гианеб или 7%-ным ГР NaCl

должно было быть назначено минимум за 1 мес. до 1-го визита. Из исследования исключались лица с тяжелым течением заболевания (ОФВ₁ < 40 %_{долж.}; включенные в лист ожидания трансплантации легких; с отмеченным эпизодом сильного кровохарканья (> 60 мл) в течение последних 3 мес.; перенесшие инфаркт миокарда, нарушение церебрального кровообращения, радикальное оперативное лечение; с диагностированной аневризмой сосудов головного мозга, аорты или брюшной аорты в течение последних 3 мес.). Также в исследование не включались больные с непереносимостью ГР NaCl и планируемым курсом внутривенной антибактериальной терапии. Все пациенты, в т. ч. детского возраста, а также их официальные представители подписали информированное согласие на участие в данном наблюдательном исследовании.

Наблюдение продолжалось в течение 8 нед. Очные визиты к врачу, в ходе которых оценивались функция внешнего дыхания (ФВД), показатели сатурации артериальной крови кислородом (SpO₂), ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) проводились в начале исследования, через 4 и 8 нед. терапии; пациентами заполнялись визуальная аналоговая шкала (ВАШ) о трудности отхождения мокроты, где минимальное значение — 0 баллов определялось как «очень трудно», 10 баллов — «очень легко», а также опросник об удовлетворенности терапии препаратом исследования. Между очными визитами через 2 нед. с целью оценки нежелательных реакций проводились телефонные беседы с больными.

Учитывая, что протоколом наблюдательного исследования ограничение врача и пациента в изменении терапии после 4 нед. наблюдения не предусмотрено, некоторые больные из группы лечения 7%-ным ГР NaCl были переведены на терапию МИ Гианеб. Таким образом, в конце исследования в зависимости от получаемого лечения пациенты были распределены в следующие группы:

- 1-я ($n = 41$) — получающие МИ Гианеб в течение 8 нед.;
- 2-я ($n = 23$) — 7%-ный ГР NaCl в течение 4 нед., затем МИ Гианеб в течение 4 нед.;
- 3-я ($n = 10$) — 7%-ный ГР NaCl в течение 8 нед.

Принимая во внимание небольшое число пациентов в группах и с целью максимальной репрезентативности данных для статистической обработки в соответствии с представленными схемами терапии, больные были распределены в зависимости от 2 основных анализируемых вариантов исследования:

- сравнительный анализ удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения через 4 нед. терапии в группах лечения 7%-ным ГР NaCl ($n = 33$) и МИ Гианеб ($n = 41$);
- динамика показателей удовлетворенности терапией, эффективности и безопасности лечения МИ Гианеб в течение 8 нед. ($n = 41$).

Для обработки данных использовались методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помо-

щи теста Колмогорова—Смирнова. Сравнение производилось с применением t -критерия Стьюдента, U -критерия Манна—Уитни, критерия Уилкоксона, критерия *Single test*.

Результаты и обсуждение

В исследовании проанализированы данные больных ($n = 74$), основные демографические данные которых отображены в табл. 1. В группе лечения МИ Гианеб мутации не определены в 6 случаях, выделены пациенты с «мягким» или «тяжелым» генотипами. При анализе показателей сопутствующей патологии в обеих группах (рис. 1) панкреатическая недостаточность отмечалась в 57 (72,03 %) случаях. Возраст установления диагноза МВ до 1 года отмечен у 9 (15,7 %) пациентов, 1–5 лет — у 13 (22,81 %),

Таблица 1
Общая характеристика больных в группах пациентов, принимавших 7%-ный гипертонический раствор NaCl и медицинское изделие Гианеб

Table 1
General characteristics of patients treated with 7% hypertonic saline or 7% hypertonic saline with 0.1% hyaluronic acid

Показатель	МИ Гианеб ($n = 41$)	7%-ный ГР NaCl ($n = 33$)	p
Возраст, годы	18,2 ± 7,1	22,1 ± 7,5	0,02
Пол:			0,36
• мужчины	23	16	
• женщины	18	17	
Рост, см	160,5 ± 10,5	164,36 ± 9,37	0,10
Масса тела, кг	47,9 ± 10,8	52,35 ± 11,65	0,25
ИМТ, кг / м ²	18,4 ± 2,6	19,24 ± 3,37	0,49
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	26 (65,0)	21 (63,6)	1,00
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	16 (48,4)	28 (70,0)	< 0,01
Генотип, n (%):			
• «тяжелый»	25 (61,0)	26 (78,8)	–
• «мягкий»	10 (24,4)	7 (21,2)	–

Примечание: МИ – медицинское изделие; ГР – гипертонический раствор; ИМТ – индекс массы тела.



Рис. 1. Сопутствующая патология у всех пациентов, принимавших участие в исследовании
Figure 1. Comorbidity in patients participated in the study

6–10 лет – у 3 (5,26 %), старше 11 лет – у 5 (8,78 %). Сахарный диабет, кровохарканье и аллергический бронхолегочный аспергиллез выявлены в 4 (5,4 %) случаях. Дистальная интестинальная обструкция в анамнезе отмечена у 2 (2,7 %) пациентов в возрасте 11 и 17 лет; поражение печени – у 12 (16,22 %), полипы носа – у 20 (27,03 %). Пневмоторакс в анамнезе не указан ни в одном случае.

Структура микробиологического исследования посева отделяемого трахеобронхиального дерева отражена на рис. 2. Чаще всего в посевах определялась *Pseudomonas aeruginosa* – в 36,43 % случаев, также в значительном количестве определялся рост *Staphylococcus aureus* – в 34,11 %; 3-м по частоте зарегистрирован *Achromobacter spp.* – 8,53 %, реже –

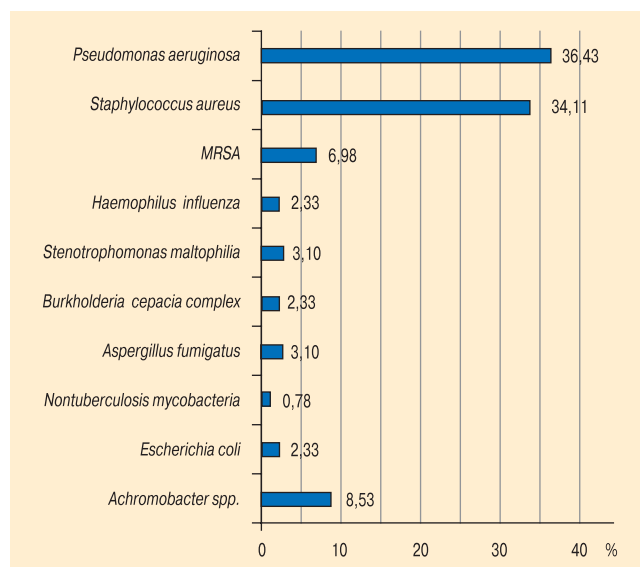


Рис. 2. Распределение результатов микробиологического исследования мокроты, %

Примечание: MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный *S. aureus*

Figure 2. Distribution of results of sputum microbiological investigation, %

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus – 6,98 %. Все остальные изучаемые возбудители встречались значительно реже.

Прежде всего была оценена динамика показателей ФВД. Как видно из табл. 2, достоверной разницы между группами лечения в отношении исходных показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ не отмечено. По данным пульсоксиметрии в группе лечения МИ Гианеб установлен более высокий исходный показатель SpO₂ ($p = 0,023$).

Через 4 нед. терапии отмечался достоверный прирост ОФВ₁ на 5,8 % в группе больных, получавших МИ Гианеб ($p = 0,037$), в то время как в группе получавших 7%-ный ГР NaCl достоверного увеличения

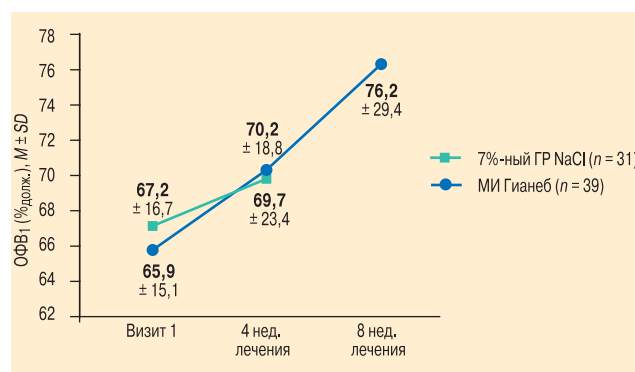


Рис. 3. Динамика показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (% додж.) в группах пациентов, принимавших 7%-ный гипертонический раствор NaCl или МИ Гианеб в течение 8 нед. лечения

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ГР – гипертонический раствор; МИ – медицинское изделие; разница между неделями лечения в группе МИ Гианеб: $p = 0,027$ – между 0-й и 4-й, $p = 0,033$ – 4-й и 8-й, $p < 0,001$ – 0-й и 8-й.

Figure 3. FEV₁ change (%pred.) in patients treated with inhaled combination of 7% hypertonic saline (HS) and 7% hypertonic saline with 0.1% hyaluronic acid for 8 weeks

Notes. $p = 0,027$ for the difference between week 0 and week 4 of therapy in HS+HA group; $p = 0,033$ for the difference between week 4 and week 8 of therapy in HS+HA group; $p < 0,001$ for the difference between week 0 and week 8 of therapy in HS+HA group.

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания в группах пациентов, принимавших 7%-ный гипертонический раствор NaCl и медицинское изделие Гианеб исходно и через 4 нед. терапии (M ± SD)

Table 2

Lung function parameters in patients' groups treated with 7% hypertonic saline (HS) or 7% hypertonic saline with 0.1% hyaluronic acid (HS+HA), at baseline and in 4 weeks of treatment (M ± SD)

Визит	Показатель ФВД, % додж.	Группы лечения		Значение p между группами наблюдения
		МИ Гианеб (n = 39)	7%-ным ГР NaCl (n = 33)	
1-й	ОФВ ₁	65,9 ± 15,1	67,2 ± 16,7	0,598
	ФЖЕЛ	79,7 ± 12,2	84,5 ± 11,3	0,225
	SpO ₂	97,1 ± 1,1	96,4 ± 1,3	0,023
2-й (через 4 нед. терапии)	ОФВ ₁	70,2 ± 18,8 $p = 0,027^*$	69,7 ± 23,4 $p = 0,144^*$	0,791
	ФЖЕЛ	83,5 ± 13,8 $p = 0,403^*$	88,3 ± 11,5 $p = 0,063^*$	0,117
	SpO ₂	97,1 ± 1,1 $p = 0,987^*$	96,8 ± 1,1 $p = 0,044^*$	0,199

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; МИ – медицинское изделие; ГР – гипертонический раствор; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом; * – значение p между визитами в одной группе лечения; разница между группами лечения оценивалась с помощью U-теста Манна-Уитни; разница показателей в ходе лечения внутри групп оценивалась при помощи парных критериев Уилкоксона.

Notes. *, Between-group differences were assessed using Mann-Whitney U-test; intra-group differences were assessed using Wilcoxon test for paired samples.



Рис. 4. Число пациентов (%), отметивших наличие или отсутствие симптомов по опроснику о проявлении заболевания в течение последних 2 нед. до визита

Примечание: ГР — гипертонический раствор; МИ — медицинское изделие.

Figure 4. Number of patients (%) responded as having or not having symptoms of the disease during 2 weeks before a visit, according to a questionnaire on symptoms

показателя не отмечено. В группе терапии 7%-ным ГР NaCl выявлено достоверное увеличение SpO₂ на 0,4 % ($p = 0,044$). При этом достоверной разницы между группами лечения по всем показателям ФВД по окончании 4 нед. терапии не установлено.

При оценке динамики ФВД на 8-й неделе терапии в группе МИ Гианеб также установлен достоверный прирост ОФВ₁ на 5,5 %_{дож.} с 4-й по 8-ю неделю лечения ($p = 0,020$) и на 11,7 % — с начала лечения до окончания наблюдения ($p < 0,001$); рис. 3.

Переносимость

У 2 (6,06 %) пациентов в группе терапии 7%-ным ГР NaCl после 1 мес. приема отмечены нежелательные реакции. Один из пациентов в связи с этим отказался от дальнейшей терапии и наблюдения в проекте — при каждом применении 7%-ного ГР NaCl у него отмечались приступы удушье и кашля. В группе МИ Гианеб нежелательных явлений не выявлено.

По опросникам о проявлении заболевания, которые заполнялись на 1-м визите, через 4 и 8 нед. терапии, при сравнении показателей между группами статистически достоверные различия получены через 4 нед. лечения. В группе терапии 7%-ным ГР NaCl в течение последних 2 нед. до визита у 83,9 % пациентов установлены заложенность носа, ушей и / или скопление слизи в горле, грудной клетке и т. п., в то время как в группе больных, принимавших МИ Гианеб, данные изменения наблюдались

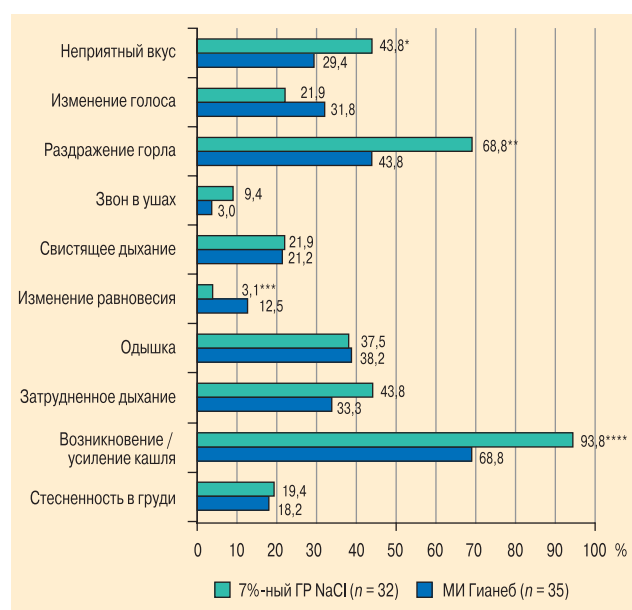


Рис. 5. Число пациентов (%), отметивших наличие или отсутствие симптомов по опроснику о переносимости препарата через 4 нед. терапии в группе принимавших 7%-ный гипертонический раствор NaCl или медицинское изделие Гианеб

Примечание: ГР — гипертонический раствор; МИ — медицинское изделие; достоверность различий: * — $p = 0,0398$; ** — $p = 0,0006$; *** — $p = 0,0317$; **** — $p < 0,0001$.

Figure 5. Number of patients (%) responded as having or not having symptoms of the disease after 4 weeks of therapy, according to a questionnaire on drug tolerability, in patients treated with hypertonic saline or hyaluronic acid

Notes. Statistically significant difference: *, $p = 0.0398$; **, $p = 0.0006$; ***, $p = 0.0317$; ****, $p < 0.0001$.



Рис. 6. Число пациентов (%), отметивших наличие или отсутствие симптомов по опроснику о переносимости медицинского изделия Гианеб через 4 и 8 нед. терапии

Figure 6. Number of patients (%) responded as having or not having symptoms of the disease according to a questionnaire on drug tolerability, after 4 and 8 weeks of the treatment combination of hypertonic saline and hyaluronic acid

только в 62,9 % случаев ($p = 0,0014$). По этим же жалобам отмечены статистически достоверные различия по увеличению числа жалоб в группе терапии 7%-ным ГР NaCl с 1-го визита к 4-й неделе терапии в 68,42 и 83,9 % случаев соответственно (рис. 4).

По опроснику удовлетворенности препаратом отмечалась достоверная разница между группами пациентов, получавших МИ Гианеб и 7%-ный ГР NaCl, по таким симптомам, как возникновение или увеличение интенсивности кашля (68,8 % vs 93,8 %; $p < 0,0001$), раздражение горла (43,8 % vs 68,8 %; $p = 0,0006$), неприятный вкус (29,4 % vs 43,8 %; $p = 0,0398$), нарушение равновесия (12,5 % vs 3,1 %; $p = 0,0317$) соответственно (рис. 5). При этом при продолжении лечения МИ Гианеб до 8 нед. отмечалась тенденция к снижению количества некоторых симптомов, характерных для ингалирования 7%-ного ГР NaCl (рис. 6).

При развернутом анализе ответов по опроснику переносимости препаратов лечения, показывающих степень выраженности симптомов, достоверной разницы между группами лечения (рис. 7) или в динамике показателей в группе МИ Гианеб (рис. 8) не установлено, однако выявлена тенденция лучшей переносимости МИ Гианеб по сравнению с 7%-ным ГР NaCl, а также при увеличении продолжительности терапии.

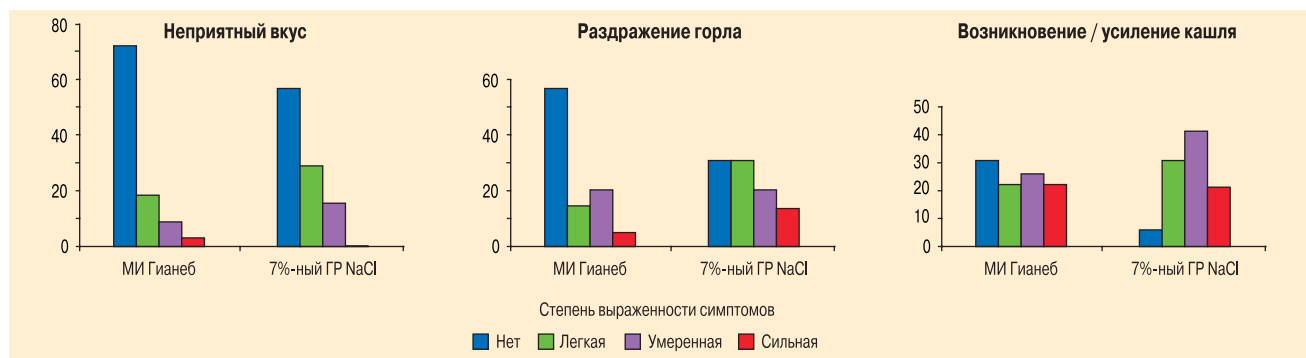


Рис. 7. Степень выраженности симптомов по опроснику удовлетворенности терапией в случае использования медицинского изделия Гианеб или 7%-го гипертонического раствора NaCl через 4 нед. лечения

Примечание: ГР — гипертонический раствор; МИ — медицинское изделие; указано процентное соотношение пациентов в каждой группе.

Figure 7. Symptom severity according to a questionnaire of treatment satisfaction, in patients treated with 7% hypertonic saline or 7% hypertonic saline with hyaluronic acid, in 4 weeks of therapy

Note. Percent of patients is given for each group.

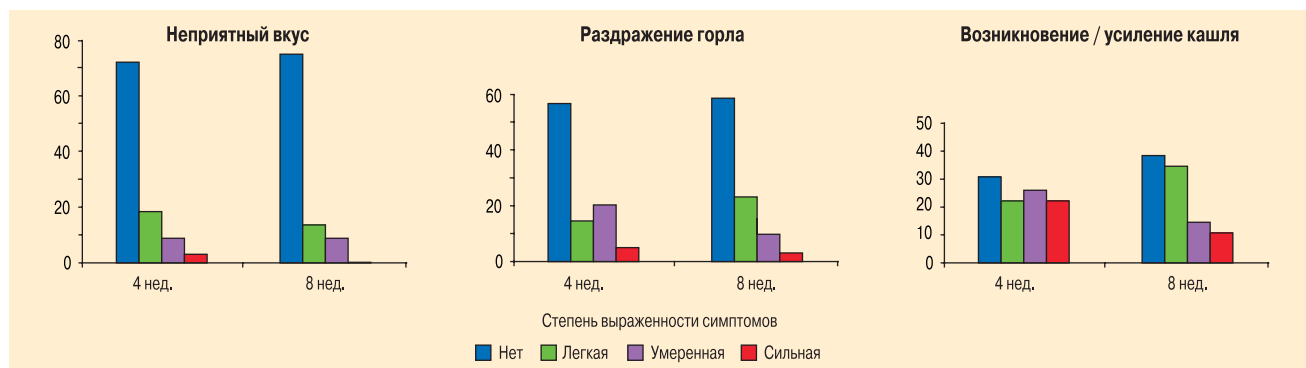


Рис. 8. Степень выраженности симптомов по опроснику удовлетворенности терапией в случае использования медицинского изделия Гианеб через 4 и 8 нед. лечения

Примечание: указано процентное соотношение пациентов в каждой группе.

Figure 8. Symptom severity according to a questionnaire of treatment satisfaction, in patients treated with combination of hypertonic saline and hyaluronic acid, in 4 and 8 weeks of therapy

Note. Percent of patients is given for each group.

Через 4 нед. терапии достоверных отличий между группами не отмечено. При заполнении пациентами ВАШ «Насколько было трудно откашливать мокроту на прошлой неделе?» (0 баллов — «очень трудно», 10 баллов — «очень легко») в группах лечения 7%-ным ГР NaCl и МИ Гианеб данный показатель составил 3,76 и 3,75 балла соответственно. На вопрос о приемлемости терапии в группе лечения 7%-ным ГР NaCl 25 % больных ответили, что у них возникли некоторые трудности в лечении, тогда как в группе МИ Гианеб таких ответов оказалось 14,3 %.

По результатам проведенного наблюдательного исследования эффективности и переносимости муколитической терапии 7%-ным ГР NaCl и МИ Гианеб, применяемой после ингаляции бронхолитического препарата, продемонстрированы повышение показателей ФВД при проведении спирометрии и лучшая переносимость МИ Гианеб по сравнению с 7%-ным ГР NaCl, при этом выявлена достоверная разница по таким показателям, как неприятный вкус препарата, раздражение горла и возникновение или усиление кашля. Также отмечается тенденция к более легкой степени выраженности данных симптомов при применении МИ Гианеб. Выявлению статистической достоверности по всем показателям степени выраженности непереносимости терапии препятствовала немногочисленность выборки пациентов ($n = 32$ и $n = 35$ в группах сравнения соответственно).

Данные, полученные в наблюдательном исследовании, коррелируют с таковыми предыдущих рандомизированных контролируемых исследований, по результатам которых показано улучшение переносимости 7%-го ГР NaCl при добавлении к нему 0,1%-ной ГК [9–12]. В этих исследованиях у пациентов с МВ реже отмечалось развитие таких симптомов, как кашель, раздражение горла, соленый привкус, а также лучшая переносимость терапии в группе лечения комбинированным препаратом 7%-го ГР NaCl + 0,1%-ная ГК по сравнению с применением только 7%-го ГР NaCl. В исследовании [11] 21 пациент с МВ с непереносимостью лечения 7%-ным ГР NaCl, 17 пациентов, перешедшие на терапию МИ Гианеб, смогли продолжать лечение и переносили его хорошо.

Интересно, что в настоящей работе в группе лечения МИ Гианеб отмечалось достоверное улучшение ОФВ₁ как через 4, так и через 8 нед. лечения, а также тенденция к лучшей переносимости терапии к 8-й неделе лечения.

Заключение

Таким образом, продемонстрировано, что МИ Гианеб обладает лучшими переносимостью и эффективностью по сравнению с 7%-ным ГР NaCl, при этом больные МВ получают эффективную муколитическую терапию с лучшей приверженностью и меньшим пропуском дней лечения, улучшая тем самым долгосрочный прогноз респираторной патологии.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- у пациентов с МВ отмечена лучшая переносимость терапии МИ Гианеб в сравнении с 7%-ным ГР NaCl;
- при использовании МИ Гианеб в течение 1 мес. снижаются частота и выраженность раздражения слизистой оболочки глотки, кашля и заложенности носа;
- при продлении лечения препаратом МИ Гианеб до 2 мес. переносимость лечения улучшается, а ОФВ₁ достоверно увеличивается.

Благодарности

Исследование проведено при финансовой и организационной поддержке компании ООО «Къези Фармасьютикалс».

Acknowledgement

The study was supported by Chiesi Pharmaceuticals LLC.

Литература

1. Elkins M.R., Robinson M., Rose B. et al. A controlled trial of long-term Inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.
2. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014. 13 (Suppl. 1): S23–S42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
3. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. М.: Медпрактика-М; 2018.
4. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (9): 1169–1175. DOI: 10.1164/rccm.200205-449PP.
5. Cantor J.O., Turino J.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest.* 2004; 125 (1): 288–292. DOI: 10.1378/chest.125.1.288.
6. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 225 (1): 65–71. DOI: 10.1111/j.1525-1373.2000.22508.x.
7. Akatsuka M., Yamamoto Y., Tobetto K. et al. Suppressive effects of hyaluronic acid on elastase release from rat peritoneal leucocytes. *J. Pharm. Pharmacol.* 1993; 45 (2): 110–114. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1993.tb03693.x.
8. Zahm J.M., Miliot M., Bresin A. et al. The effect of hyaluronan on airway mucus transport and airway epithelial barrier integrity: potential application to the cytoprotection of airway tissue. *Matrix. Biol.* 2011; 30 (7–8): 389–395. DOI: 10.1016/j.matbio.2011.07.003.
9. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
10. Ros M., Casciaro R., Lucca F. et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–137. DOI: 10.1089/jamp.2012.1034.
11. Máiz Carro L., Lamas Ferreiro A., Ruiz de Valbuena Maiz M. et al. [Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis]. *Med. Clin. (Barc.)*

2012; 138 (2): 57–59. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.02.022 (in Spanish).

12. Furnari M.L., Termini L., Traverso G. et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012; 6 (6): 315–322. DOI: 10.1177/1753465812458984.

Поступила 25.07.18

References

1. Elkins M.R., Robinson M., Rose B. et al. A controlled trial of long-term Inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.
2. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014. 13 (Suppl. 1): S23–S42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
3. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu., eds. The Register of Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation, 2016. Moscow: Medpraktika-M; 2018 (in Russian).
4. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (9): 1169–1175. DOI: 10.1164/rccm.200205-449PP.
5. Cantor J.O., Turino J.M. Can exogenously administered hyaluronan improve respiratory function in patients with pulmonary emphysema? *Chest.* 2004; 125 (1): 288–292. DOI: 10.1378/chest.125.1.288.
6. Cantor J.O., Shteyngart B., Cerreta J.M. et al. The effect of hyaluronan on elastic fiber injury in vitro and elastase-induced airspace enlargement in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 225 (1): 65–71. DOI: 10.1111/j.1525-1373.2000.22508.x.
7. Akatsuka M., Yamamoto Y., Tobetto K. et al. Suppressing effects of hyaluronic acid on elastase release from rat peritoneal leucocytes. *J. Pharm. Pharmacol.* 1993; 45 (2): 110–114. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1993.tb03693.x.
8. Zahm J.M., Miliot M., Bresin A. et al. The effect of hyaluronan on airway mucus transport and airway epithelial barrier integrity: potential application to the cytoprotection of airway tissue. *Matrix. Biol.* 2011; 30 (7–8): 389–395. DOI: 10.1016/j.matbio.2011.07.003.
9. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
10. Ros M., Casciaro R., Lucca F. et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014; 27 (2): 133–137. DOI: 10.1089/jamp.2012.1034.
11. Máiz Carro L., Lamas Ferreiro A., Ruiz de Valbuena Maiz M. et al. [Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis]. *Med. Clin. (Barc).* 2012; 138 (2): 57–59. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.02.022 (in Spanish).
12. Furnari M.L., Termini L., Traverso G. et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012; 6 (6): 315–322. DOI: 10.1177/1753465812458984.

Received July 25, 2018



ГИАНЕБ® – ИННОВАЦИОННАЯ МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

- Показан для ускорения отхождения вязкого секрета (мокроты) в дыхательных путях, особенно пациентам с муковисцидозом и бронхоэктазами¹
- Уменьшает вязкость мокроты^{2,3}
- Улучшает функцию легких²
- Снижает частоту обострений⁴
- Хорошо переносится³
- Входит в национальные рекомендации по лечению муковисцидоза⁵

Состав:

Гипертонический р-р 7% NaCl
и 0,1% гиалуронат натрия



На правах рекламы

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 fibrosis 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



ООО «Къези 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

Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких

А.К.Со¹, С.Н.Авдеев^{2,3}, Г.С.Нуралиева^{2,3}, В.В.Гайнитдинова², А.Г.Чучалин¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Со Аунг Кьяв – аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 437-32-63; e-mail: dr.aksoe2010@gmail.com

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

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

Гайнитдинова Вилия Вилевна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru

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

Резюме

Тяжелые обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) оказывают независимое негативное влияние на прогноз у пациентов. Для проведения адекватной интенсивной терапии и более тщательного последующего наблюдения при обострении ХОБЛ важно выявить предикторы неблагоприятного исхода. **Целью** исследования явилось определение предикторов неблагоприятного исхода заболевания у пациентов, госпитализированных с тяжелыми обострениями ХОБЛ. **Материалы и методы.** В 2015–2016 гг. в пульмонологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» проведено ретроспективное обсервационное когортное исследование, включившее пациентов ($n = 121$), госпитализированных с тяжелым обострением ХОБЛ. Больные были распределены в зависимости от исхода заболевания. К числу неблагоприятных исходов относились по крайней мере один из следующих: необходимость инвазивной (ИВЛ) или неинвазивной (НВЛ) вентиляции легких, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), смерть во время госпитализации и повторная госпитализация, связанная с ХОБЛ, в течение 2 мес. Оценивались и сравнивались, в т. ч. при использовании различных многомерных прогностических шкал, демографические, клинические, лабораторные параметры, показатели функции внешнего дыхания и газов крови. **Результаты.** Неблагоприятный исход отмечен в 45 (37 %) случаях: НВЛ – у 21 (17 %), ИВЛ – у 8 (6 %), перевод в ОРИТ – у 16 (13 %), летальный исход – у 6 (5 %), повторные госпитализации – у 27 (22 %) пациентов. Показано, что лица с неблагоприятным исходом чаще прибывали в стационар по скорой помощи (62 % vs 40 %; $p = 0,003$), в предыдущем году чаще госпитализировались с обострением ХОБЛ (69 % vs 45 %; $p = 0,0006$); при поступлении в стационар у них также отмечался более низкий уровень pH ($p = 0,001$) и парциального давления кислорода в артериальной крови ($p = 0,001$), более высокие значения парциального давления углекислого газа ($p = 0,001$) и худшие показатели по нескольким прогностическим шкалам – АРАСНЕ II ($13,9 \pm 5,4$ балла vs $7,8 \pm 3,6$ балла; $p = 0,001$), DECAF ($2,4 \pm 0,6$ балла vs $1,5 \pm 0,6$ балла; $p = 0,001$), BODEx ($5,6 \pm 1,8$ балла vs $3,9 \pm 1,1$ балла; $p = 0,001$), DOSE ($2,9 \pm 1,5$ балла vs $2,2 \pm 1,2$ балла; $p = 0,029$) и ADO ($4,9 \pm 1,5$ балла vs $4,3 \pm 1,3$ балла; $p = 0,015$). У таких больных чаще проводилась кислородотерапия (87 % vs 46 %; $p = 0,001$), отмечался более длительный срок пребывания в стационаре ($19,2 \pm 6,2$ койко-дня vs $12,5 \pm 1,8$ койко-дня; $p = 0,001$). **Заключение.** Продemonстрировано, что предикторами неблагоприятного исхода у госпитализированных в течение предыдущего года пациентов с обострением ХОБЛ являются гиперкапния, гипоксемия и низкие показатели оценки состояния при помощи прогностических шкал при поступлении в стационар. Такие больные нуждаются в более интенсивной терапии и тщательном наблюдении.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелые обострения, предикторы, исход, прогностические шкалы.

Для цитирования: Со А.К., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В., Чучалин А.Г. Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452

Predictors of poor outcomes in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Aung Kyaw Soe¹, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Galiya S. Nuralieva^{2,3}, Viliya V. Gaynitdinova², Aleksandr G. Chuchalin¹

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

Author information

Aung Kyaw Soe, Postgraduate Student, Department of Hospital Internal Medicine; Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (926) 437-32-63; e-mail: dr.aksoe2010@gmail.com

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 (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

Galiya S. Nuralieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Senior Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.ru

Viliya V. Gaynitdinova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru

Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Abstract

The aim of this study was to identify predictors of poor outcomes in patients hospitalized for severe acute exacerbation of COPD (AECOPD). **Methods.** This retrospective, observational cohort study was conducted in Pulmonology Department of a city hospital in 2015 – 2016 and involved patients hospitalized for severe AECOPD. Patients were divided according to outcomes. Poor outcomes included at least one of the followings: the need in invasive (IMV) or non-invasive (NIV) ventilation, admission to ICU, in-hospital death and COPD-related readmission during 2 months. Demographic, clinical, laboratory parameters, pulmonary function tests and blood gas analysis were analyzed; different multidimensional prognostic scores were also evaluated and compared. **Results.** Of 121 patients included, a poor outcome had occurred in 45 patients (37%). Among them, NIV was required in 21 (17%), IMV in 8 (6%), and admission to ICU in 16 patients (13%); death was registered in 6 patients (5%) and readmission in 27 (22%) of the patients. Patients with poor outcomes were admitted more frequently by ambulance (62% vs 40%; $p = 0.003$), more often were admitted to a hospital for AECOPD in the previous year (69% vs 45%; $p = 0.0006$), and had lower pH ($p = 0.001$), lower PaO₂ ($p = 0.001$), higher PaCO₂ ($p = 0.001$), and a worse score on several prognostic scales such as APACHE II (13.9 ± 5.4 vs 7.8 ± 3.6 ; $p = 0.001$), DECAF (2.4 ± 0.6 vs 1.5 ± 0.6 ; $p = 0.001$), BODEx (5.6 ± 1.8 vs 3.9 ± 1.1 ; $p = 0.001$), DOSE (2.9 ± 1.5 vs 2.2 ± 1.2 ; $p = 0.029$), and ADO (4.9 ± 1.5 vs 4.3 ± 1.3 ; $p = 0.015$) at admission. They more frequently received O₂ therapy (87% vs 46%; $p = 0.001$) and had longer hospital stay (19.2 ± 6.2 days vs 12.5 ± 1.8 days; $p = 0.001$). **Conclusions.** Hypercapnia, hypoxemia and worse prognostic scores on admission predicted poor outcome in patients hospitalized for AECOPD during the previous year.

Key words: COPD, severe exacerbations, predictors, outcomes, prognostic factors.

For citation: So A.K., Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Gaynitdinova V.V., Chuchalin A.G. Predictors of poor outcomes in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-446-452

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является основной причиной заболеваемости и смертности в мире. Для болезни характерны обострения, при которых часто требуется госпитализация. В рамках Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*) обострение ХОБЛ определяется как «острое нарушение, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов пациента, приводящее к изменению режима используемой терапии» [1].

По данным некоторых опубликованных работ показано, что тяжелые обострения ХОБЛ, особенно если они происходят часто, сами по себе оказывают негативное воздействие на качество жизни пациентов [2, 3], прогрессирование заболевания [4], затраты на оказание медицинской помощи [5], а также на прогноз пациентов [6, 7]. Ранее выявленные предикторы неблагоприятного исхода при обострении ХОБЛ различны и противоречивы из-за гетерогенности в дизайне исследований, критериев включения (амбулаторные или стационарные пациенты или пациенты в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), в оценке параметров и исходов, представляющих интерес (например, необходимость

госпитализации в стационар или ОРИТ, продолжительность пребывания в стационаре, изменения функции легких и качества жизни, повторная госпитализация или смертность) [5, 8, 9].

В систематическом обзоре [10] показано, что различные факторы коррелируют со смертностью от обострения ХОБЛ в краткосрочной, долгосрочной перспективе и после нахождения в ОРИТ. Некоторые из наиболее часто встречающихся факторов риска смерти и повторной госпитализации — это возраст, индекс массы тела (ИМТ), низкий объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), длительная кислородная терапия (ДКТ), гиперкапния; респираторный ацидоз (низкий pH), сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и предыдущие обострения. Более того, в недавних исследованиях для более точного прогнозирования исхода заболевания у пациентов с обострениями оценивалась роль нескольких многомерных прогностических шкал — APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* — Система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья); SAPS II (*Simplified Acute Physiological Score* — Упрощенная шкала острых физиологических изменений); DECAF (*Dyspnoea, Eosinopenia, Consolidation,*

Acidosis, Fibrillation — одышка, эозинопения, консолидация, ацидоз, мерцательная аритмия); BODEx (BMI, Obstruction, Dyspnoea, Exacerbations in the previous year — ИМТ, обструкция, одышка, число обострений в предыдущем году); DOSE (*Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation* — одышка, обструкция, курение, обострение); ADO (*Age, Dyspnoea, Obstruction* — возраст, одышка, обструкция) [11–14].

Знание прогноза болезни и факторов, которые предсказывают неблагоприятный исход при обострении ХОБЛ, важно, поскольку это позволяет врачам доводить до сведения пациентов ожидаемое естественное течение болезни и вероятность осложнений. Это также жизненно важно для принятия таких важнейших решений по терапии, как место оказания медицинской помощи, интенсивность мониторинга; решения об эскалации или отмене лечения и сроки последующего наблюдения после выписки.

Целью данного исследования явилось выявление предикторов неблагоприятного исхода у пациентов, госпитализированных с тяжелыми обострениями ХОБЛ. Рассматривались сочетанные неблагоприятные исходы с учетом различных негативных явлений в ходе обострения во время госпитализации, а также в течение 2 мес. после выписки.

Материалы и методы

В ретроспективное обсервационное когортное исследование были включены пациенты, которые соответствовали критериям GOLD для ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени (соотношение показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 0,7; ОФВ₁ < 50 %_{долж.}), госпитализированные в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ») в 2015–2016 гг. с тяжелым обострением ХОБЛ. Диагноз обострения ХОБЛ устанавливался, исходя из наличия по меньшей мере 2 следующих признаков и симптомов: увеличение объема мокроты, увеличение гнойности мокроты и усиление одышки в течение ≥ 3 суток.

Если пациент госпитализировался > 1 раза в течение периода наблюдения, в анализ включались данные только 1-й госпитализации. Для проведения обсервационного исследования ретроспективных клинических данных одобрения этического комитета не требовалось. Пациенты были распределены согласно исходу заболевания. Неблагоприятные исходы обострения ХОБЛ были сочетанными [15] и включали наличие по крайней мере одного из следующих параметров: необходимость инвазивной (ИВЛ) или неинвазивной (НВЛ) вентиляции легких или перевод в ОРИТ, смерть во время госпитализации, повторная госпитализация в связи с ХОБЛ в течение 2 мес. Благоприятный исход определялся как отсутствие упомянутых явлений.

Демографические и клинические данные, включая жизненно важные показатели, число обострений в прошлом году и каналы госпитализации оценивались по базе данных ГБУЗ г. Москвы ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ и выпискам. Коморбидные состояния оценивались по индексу Чарлсона [16], при расчете которого учитываются тяжелые распространенные хронические заболевания.

Результаты лабораторных исследований крови, уровень гемоглобина, альбумина и С-реактивного белка (СРБ); гематокрит; распределение эритроцитов, количество лейкоцитов и эозинофилов; параметры газов крови, включая pH; парциальное давление двуокси углерода (PaCO₂) и кислорода (PaO₂), а также индекс оксигенации (PaO₂ / FiO₂); спирометрические параметры — ОФВ₁, (%_{долж.}), ФЖЕЛ, (%_{долж.}) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ были получены из историй болезни.

Помимо спирометрической классификации по GOLD, на основе имеющейся информации были рассчитаны несколько многомерных прогнозных шкал. Индекс DOSE [11] включает в себя степень одышки (D), тяжесть обструкции воздушного потока (O), текущий статус курения (S) и число обострений в год (E) и предназначен для прогнозирования таких неблагоприятных явлений в ходе течения ХОБЛ, как будущие обострения, госпитализации и дыхательная недостаточность. Индекс BODEx [12] включает в себя показатели ИМТ (B), обструкции воздушного потока (O), одышку (D) и число обострений в предыдущем году (Ex) и является хорошим инструментом прогнозирования смертности от ХОБЛ. Индекс ADO [13] также разработан для прогнозирования смертности у пациентов с ХОБЛ и состоит из показателей возраста (A), одышки (D) и обструкции воздушного потока (O).

Для дополнительного определения тяжести обострений ХОБЛ оценивались показатели APACHE II [17] и DECAF [18]; также в течение 2-месячного периода наблюдения были получены и оценены индекс госпитализации, включая не только продолжительность пребывания, но и факт нахождения в ОРИТ, проведение ИВЛ или НВЛ и смерть от респираторных причин, все повторные госпитализации, связанные с ХОБЛ.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы StatSoft Statistica версии 10 для Windows. Все критерии были двусторонними, а значение $p < 0,05$ считалось значимым. Для отображения исследуемой популяции использовалась описательная статистика. Категориальные (качественные) переменные описывались в абсолютных числах (n) и процентах (%) и при необходимости сравнивались по критерию χ^2 или точному тесту Фишера. Непрерывные (количественные) переменные описывались со средним (M) и стандартным отклонением (SD) и сравнивались по критерию Стьюдента при наличии нормальности; в противном случае выполнялся непараметрический U-тест Манна–Уитни. Для изучения предсказательной ценности различных шкал использовался ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

За 12 мес. наблюдения в отделение пульмонологии ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ» были госпитализированы лица ($n = 157$) с диагнозом тяжелое обострение ХОБЛ. У 36 (23 %) больных при выписке поставлен альтернативный диагноз и они были исключены из исследования. У 121 пациента, включенного в исследование (83,5 % — мужчины), средний возраст составил $64,5 \pm 8,9$ года. Обобщенные данные приведены в табл. 1.

У пациентов с ХОБЛ отмечалась тяжелая обструкция дыхательных путей (средний показатель ОФВ_1 — $34,3 \pm 9,7$ %); у 57 (47 %) больных установлена IV стадия ХОБЛ по GOLD. В исследуемой популяции выявлены значительные сопутствующие патологии, наиболее частыми из которых были сердечно-сосудистые заболевания (89 (74 %) пациентов), хотя между группами не было существенной разницы по индексу Чарлсона. Предыдущие обострения ХОБЛ встречались часто, причем у 54 % пациентов отмечено по крайней мере 1 тяжелое обострение, при котором потребовалось помещение больного в стационар в год, предшествующий данной госпитализации.

Таблица 1
Основные характеристики, спирометрические данные и сопутствующие заболевания

Table 1
Principal characteristics, spirometry data and comorbidity

Параметры	Исход		p
	благоприятный (n = 76)	неблагоприятный (n = 45)	
Возраст, годы	$65,2 \pm 9,7$	$63,8 \pm 7,5$	NS
Женщины, n (%)	13 (17)	8 (17)	
Индекс курения, пачко-лет	$39,8 \pm 15,6$	$37,9 \pm 12,9$	
ИМТ, кг/м ²	$26,5 \pm 4,8$	$26,9 \pm 6,5$	
ОФВ ₁ , %	$34,9 \pm 9,3$	$33,1 \pm 10,4$	
ФЖЕЛ, %	$66,6 \pm 16,2$	$62,8 \pm 21,1$	
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	$46,1 \pm 12,5$	$48,9 \pm 16,7$	
Стадия ХОБЛ по GOLD, n (%):			
• III	44 (58)	20 (45)	
• IV	32 (42)	25 (55)	
Госпитализация бригадой скорой помощи, n (%)	31 (40,8)	28 (62,2)	0,003
Госпитализация в предшествующем году, n (%)	34 (44,7)	31 (68,8)	0,0006
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	$3,88 \pm 1,66$	$3,97 \pm 1,66$	NS
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	45 (59,2)	32 (71,1)	
Артериальная гипертензия, n (%)	56 (73,7)	33 (73,3)	

Примечание: NS — различия недостоверны ($p > 0,05$); ИМТ — индекс массы тела; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) — Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Note. NS: the difference is non-significant ($p > 0,05$).

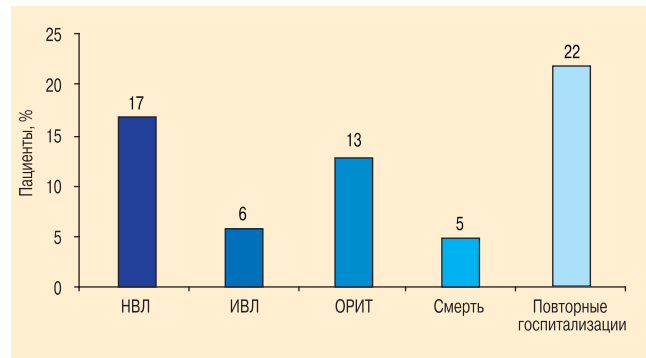


Рис. 1. Распределение неблагоприятных исходов
Примечание: ИВЛ — инвазивная, НВЛ — неинвазивная вентиляция легких; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.
Figure 1. Distribution of poor outcomes

Исходы обострения хронической обструктивной болезни легких

Неблагоприятный исход отмечен у 45 (37 %) пациентов: НВЛ потребовалась в 21 (17 %) случае, ИВЛ — в 8 (6 %), перевод в ОРИТ — в 16 (13 %); летальный исход наступил у 6 (5 %) больных, 27 (22 %) пациентов госпитализированы повторно (рис. 1). Пациенты с неблагоприятными исходами чаще поступали по скорой помощи (62 % vs 40 %; $p = 0,003$), чаще бывали госпитализированы в предыдущем году (69 % vs 45 %; $p = 0,0006$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре была выше у пациентов с неблагоприятным исходом ($19,2 \pm 1,8$ дня vs $12,5 \pm 6,2$ дня; $p = 0,001$). Максимально приемлемый срок пребывания в стационаре — 14 дней, однако он был превышен у пациентов с неблагоприятным исходом (69 % vs 9 %; $p = 0,0001$).

Сравнение пациентов по исходам

У лиц с неблагоприятным исходом чаще встречались тахикардия ($107,9 \pm 11,5$ удара в минуту vs $89,8 \pm 12,2$ удара в минуту; $p < 0,001$), тахипноэ ($26,9 \pm 4,8$ в минуту vs $22,1 \pm 3,2$ в минуту; $p < 0,001$) и гипоксемия (SpO_2 — $83,5 \pm 8,4$ % vs $91,4 \pm 4,4$ %; $p < 0,001$). У них также установлены повышенные количество лейкоцитов ($11,9 \pm 4,7 \cdot 10^9$ / л vs $8,2 \pm 2,3 \cdot 10^9$ / л; $p = 0,000001$) и уровень СРБ ($20,5 \pm 15,5$ мг / л vs $11,54 \pm 17,8$ мг / л; $p = 0,000055$), в отличие от пациентов с благоприятным исходом. Признаки дыхательной недостаточности при поступлении в виде пониженного PaO_2 ($59,5 \pm 11,1$ мм рт. ст. vs $72,4 \pm 9,8$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), повышенного PaCO_2 ($60,5 \pm 22,5$ мм рт. ст. vs $38,6 \pm 4,4$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) и низкого pH ($7,33 \pm 0,09$ vs $7,42 \pm 0,03$; $p < 0,001$) также были связаны с неблагоприятным исходом. Эти пациенты чаще получали кислородотерапию (87 % vs 46 %; $p = 0,001$) (табл. 2).

При поступлении у больных с неблагоприятным исходом установлены худшие значения по нескольким прогностическим шкалам — APACHE II ($13,9 \pm 5,4$ балла vs $7,8 \pm 3,6$ балла; $p = 0,001$), DECAF ($2,4 \pm 0,6$ балла vs $1,5 \pm 0,6$ балла; $p = 0,001$), BODEx ($5,6 \pm 1,8$ балла vs $3,9 \pm 1,1$ балла; $p = 0,001$), DOSE ($2,9 \pm 1,5$ балла vs $2,2 \pm 1,2$ балла; $p = 0,029$) и ADO ($4,9 \pm$

Таблица 2

Клинические параметры, газовый состав крови и основные лабораторные исследования

Table 2

Clinical signs, blood gases and main laboratory parameters

Параметры	Исход		p
	благоприятный (n = 76)	неблагоприятный (n = 45)	
САД, мм рт. ст.	131,8 ± 12,3	131,1 ± 17,5	NS
ДАД, мм рт. ст.	79,4 ± 7,6	78,9 ± 9,9	NS
ЧСС, мин ⁻¹	89,8 ± 12,2	107,9 ± 11,5	0,001
ЧДД, мин ⁻¹	22,1 ± 3,2	26,9 ± 4,8	0,001
SpO ₂ , %	91,4 ± 4,4	83,5 ± 8,4	0,001
Газовый состав артериальной крови			
pH	7,42 ± 0,03	7,33 ± 0,09	0,001
PaCO ₂ , мм рт. ст.	38,6 ± 4,4	60,5 ± 22,5	0,001
PaO ₂ , мм рт. ст.	72,4 ± 9,8	59,5 ± 11,1	0,001
PaO ₂ / FiO ₂ , мм рт. ст.	311,3 ± 67,1	224,5 ± 72,4	0,001
Кислородотерапия, n (%)	35 (46)	39 (87)	0,001
Лабораторные исследования			
Гемоглобин, г / л	147,7 ± 16,7	151,7 ± 19,5	NS
Гематокрит, %	43,6 ± 4,6	45,4 ± 6,5	NS
Распределение эритроцитов, %	12,8 ± 1,1	13,3 ± 1,9	NS
Лейкоциты, 10 ⁹ / л	8,2 ± 2,3	11,9 ± 4,7	0,000001
Эозинофилы, %	2,3 ± 1,5	1,8 ± 1,1	NS
Эозинофилы, клеток / мкл	217,8 ± 133,7	188,6 ± 105,5	NS
Альбумин, г / л	37,4 ± 5,1	35,6 ± 5,1	NS
СРБ, мг / л	11,54 ± 17,8	20,5 ± 15,5	0,000055

Примечание: NS – различия недостоверны ($p > 0,05$); САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; PaCO₂ – парциальное давление двуокиси углерода; PaO₂ – парциальное давление кислорода; FiO₂ – фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе (инспираторная фракция кислорода); СРБ – С-реактивный белок. Note. NS: the difference is non-significant ($p > 0,05$).

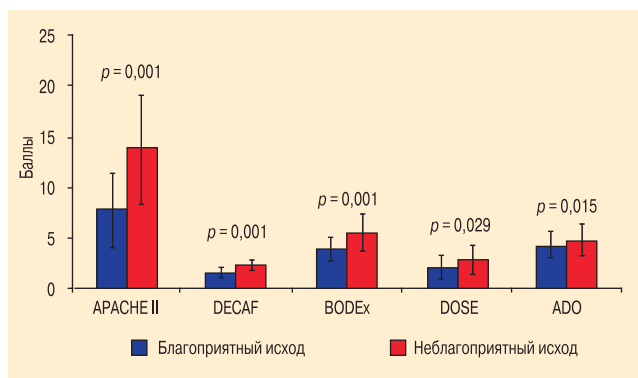


Рис. 2. Показатели прогностических шкал по исходам

Примечание: APACHE ((Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) – система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья; BODEx (BMI, Obstruction, Dyspnoea, Exacerbations in the previous year) – индекс массы тела, обструкция, одышка, число обострений в предыдущем году); DOSE (Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation) – одышка, обструкция, курение, обострение; ADO (Age, Dyspnoea, Obstruction) – возраст, одышка, обструкция; DECAF (Dyspnoea, Eosinopenia, Consolidation, Acidosis, Fibrillation) – одышка, эозинопения, консолидация, ацидоз, мерцательная аритмия.

Figure 2. Outcomes according to predictive scales

1,5 балла vs 4,3 ± 1,3 балла; $p = 0,015$) по сравнению с пациентами с благоприятным исходом (рис. 2). При сравнении предиктивной ценности шкал с помощью ROC-анализа последовательность шкал была следующей: APACHE II (площадь под характери-

стической кривой (AUC) – 0,821), DECAF (AUC – 0,810), BODEx (AUC – 0,771), ADO (AUC – 0,632), DOSE (AUC – 0,618) (рис. 3), т. е. наибольшая предсказательная ценность отмечена при использовании шкалы APACHE II, а наименьшая – DOSE.

Приведены данные пациентов ($n = 121$), у которых наблюдалось хотя бы 1 обострение ХОБЛ, что привело к госпитализации в течение 12 мес. Показатели повторной госпитализации у пациентов с ХОБЛ были высокими (22 %). В течение периода исследования 10 % больных госпитализировались повторно однократно, в то время как 12 % – несколько раз. Самый высокий риск неблагоприятного развития заболевания обнаружен у лиц по меньшей мере с 1 обострением, при котором потребовалась госпитализация в предыдущем году, и с признаками дыхательной недостаточности при поступлении в виде гипоксемии, гиперкапнии и респираторного ацидоза при текущем обострении.

В когортном исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) установлено, что обострения ХОБЛ, при которых потребовалась госпитализация, происходят на всех стадиях ограничения воздушного потока и являются существенным прогностическим фактором снижения выживаемости при всех стадиях ХОБЛ [19]. При обострении часто происходят повторные госпитализации: от 14 до 16 % – в 1-й месяц и 25–58 % – в 1-й год после выписки из стационара [20, 21].

Обнаружено, что респираторный ацидоз связан с пониженной функцией легких и повышенным риском угрозы для жизни при сравнении исходов у нормокапнических пациентов с компенсированным и декомпенсированным респираторным ацидозом. Высокий уровень PaCO₂ и НВЛ в анамнезе при острых ситуациях являются прогностически неблаго-

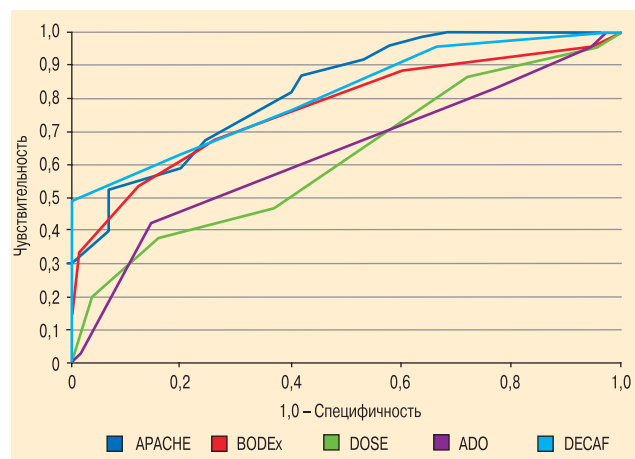


Рис. 3. Предсказательная ценность различных шкал (ROC-анализ)

Примечание: ROC-анализ ((Receiver Operator Characteristic) – функциональные характеристики приемника; APACHE ((Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) – система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья; BODEx (BMI, Obstruction, Dyspnoea, Exacerbations in the previous year) – индекс массы тела, обструкция, одышка, число обострений в предыдущем году); DOSE (Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation) – одышка, обструкция, курение, обострение; ADO (Age, Dyspnoea, Obstruction) – возраст, одышка, обструкция; DECAF (Dyspnoea, Eosinopenia, Consolidation, Acidosis, Fibrillation) – одышка, эозинопения, консолидация, ацидоз, мерцательная аритмия.

Figure 3. Predictive values of different scales (ROC-analysis)

приятным фактором для будущих жизнеугрожающих событий [22].

Согласно предыдущим исследованиям, факторы риска для повторной госпитализации являются пожилой возраст, низкий ОФВ₁, гиперкапния, сопутствующие патологии, длительная кислородная терапия, низкое качество жизни, предыдущие обострения или госпитализации [9, 21, 23]. Кроме того, факторы, связанные с длительной госпитализацией, включают более высокую частоту дыхания, одышку, сопутствующую патологию, легочное сердце и госпитализацию в выходные дни [14].

Несмотря на то, что исследования факторов риска неблагоприятного исхода при обострении ХОБЛ уже проводились, в данной работе применен другой подход, включающий анализ пациентов в обычной клинической практике и использование сочетанного неблагоприятного исхода [15] с несколькими неблагоприятными показателями пребывания в стационаре и в течение 2 мес. после выписки: смерть, госпитализация в ОРИТ, ИВЛ, длительная и повторная госпитализация. Несмотря на невысокий уровень смертности (5 %) в данном исследовании, основным преимуществом такого подхода является то, что сочетанный неблагоприятный исход позволяет выделить конкретную популяцию, требующую интенсивного лечения и последующего тщательного наблюдения.

Согласно опубликованным данным, внутрибольничная смертность больных, госпитализированных с обострениями ХОБЛ, составляет 2–8 % (до 15 % — больные из ОРИТ), 1-годичная смертность — 22–43 % [3, 5, 7]. Некоторые из наиболее часто встречающихся предикторов смерти — старший возраст, пониженные показатели ИМТ и ОФВ₁, гиперкапния, гипоксемия, гипоальбуминемия, сопутствующая патология, легочное сердце, предшествующие обострения или госпитализации, длительная кислородотерапия и тяжесть одышки [10].

Для исследования прогностической способности различных показателей исходов обострения в настоящее исследование включены несколько многомерных данных. У пациентов с неблагоприятным исходом отмечены худшие значения по нескольким прогностическим показателям (APACHE II, DECAF, BODEx, DOSE и ADO) при поступлении по сравнению с лицами с благоприятным исходом. В отличие от индекса BODE [24], при определении индексов BODEx, DOSE и ADO не требуется выполнения 6-минутного шагового теста — они могут быть рассчитаны на основе данных, записанных во время рутинного медицинского обследования.

Показано, что индексы DOSE, BODEx и ADO могут быть полезны и при оценке тяжести ХОБЛ, и при прогнозировании различных негативных явлений у амбулаторных пациентов с ХОБЛ (например, смертность, потребность в медицинской помощи, госпитализации в будущем, неудачная терапия обострений ХОБЛ) [11–13]. До настоящего времени обнаружена только 1 работа [14], в которой исследовалась значимость указанных индексов для госпита-

лизированных; при этом сделан вывод, что другие параметры более тесно связаны с клиническими исходами при тяжелых обострениях ХОБЛ.

Шкала DECAF представляет собой простой, но надежный предиктор смерти у больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ; при этом используются параметры, обычно доступные при поступлении [18]. Указанная шкала внутренне и внешне валидирована в когортных исследованиях, ее применение может помочь клиницистам более точно прогнозировать исход, определить место и уровень оказания медицинской помощи для улучшения исхода заболевания, а также идентифицировать больных как с низким уровнем риска (DECAF 0–1), которые могут лечиться на дому или в условиях ранней поддержки после выписки, так и с высоким уровнем риска (DECAF 3–6) для планирования интенсификации лечения или соответствующего паллиативного вмешательства на ранних стадиях [25].

Заключение

Таким образом, показано, что, несмотря на относительно невысокую смертность, вероятно, обусловленную успехами в лечении, у пациентов с обострением ХОБЛ за время госпитализации или через 2 мес. после нее все еще нередко неблагоприятные исходы. Для стратификации риска при госпитализации необходимо не так уж много данных; при этом лица с гиперкапнией, гипоксемией и плохими прогностическими показателями на момент поступления в стационар, с предшествовавшими обострениями, при которых потребовалась госпитализация, госпитализированные с обострением ХОБЛ в предыдущем году, подвержены риску неблагоприятного исхода и нуждаются в более интенсивной терапии и тщательном наблюдении.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2018 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD-2018-WMS.pdf>
2. Miravittles M., Ferrer M., Pont A. et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004; 59 (5): 387–395. DOI: 10.1136/thx.2003.008730.
3. Авдеев С.Н. Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз? *Пульмонология*. 2016; 26 (2): 231–237. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-231-237. / Avdeev S.N. Symptoms and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: are there patient_defined outcomes or predictive factors? *Pul'monologiya*. 2016; 26 (2): 231–237. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-231-237 (in Russian).

4. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
5. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1):188–207. DOI: 10.1183/09031936.06.00024505.
6. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60 (11): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
7. Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476. / Avdeev S.N. Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476 (in Russian).
8. Roche N., Zureik M., Soussan D. et al. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 953–961. DOI: 10.1183/09031936.00129507.
9. McGhan R., Radcliff T., Fish R. et al. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest*. 2007; 132 (6): 1748–1755. DOI: 10.1378/chest.06-3018.
10. Singanayagam A., Schembri S., Chalmers J.D. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): 81–89. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201208-043OC.
11. Jones R.C., Donaldson G.C., Chavannes N.H. et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE index. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (12): 1189–1195. DOI: 10.1164/rccm.200902-0271OC.
12. Soler-Cataluña J.J., Martinez-Garcia M.A., Sanchez L.S. et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir. Med.* 2009; 103 (5): 692–699. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.12.005.
13. Puhan M.A., Garcia-Aymerich J., Frey M. et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 704–711. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61301-5.
14. Matkovic Z., Huerta A., Soler N. et al. Predictors of adverse outcome in patients hospitalized for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012; 84 (1): 17–26. DOI: 10.1159/000335467.
15. Rothberg M.B., Pekow P.S., Lahti M. et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2010; 303 (20): 2035–2042. DOI: 10.1001/jama.2010.672.
16. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383.
17. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13 (10): 818–829.
18. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Thorax*. 2012; 67 (11): 970–976. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202103.
19. Müllerova H., Maselli D.J., Locantore N. et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015; 147 (4): 999–1007. DOI: 10.1378/chest.14-0655.
20. 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.
21. Almagro P., Barreiro B., Ochoa de Echaguen A. et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2006; 73 (3): 311–317. DOI: 10.1159/000088092.
22. Lun C.T., Tsui M.S., Cheng S.L. et al. Differences in baseline factors and survival between normocapnia compensated respiratory acidosis and decompensated respiratory acidosis in COPD exacerbation: a pilot study. *Respirology*. 2016; 21 (1): 128–136. DOI: 10.1111/resp.12652.
23. Gudmundsson G., Gislason T., Janson C. et al. Risk factors for rehospitalization in COPD: role of health status, anxiety, and depression. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 414–419. DOI: 10.1183/09031936.05.00078504.
24. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (10): 1005–1012. DOI: 10.1056/NEJMoa021322.
25. Echevarria C., Steer J., Heslop-Marshall K. et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2016; 71 (2): 133–140. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207775.

Поступила 09.07.18
Received July 09, 2018

Особенности исследования состава тела у больных хронической обструктивной болезнью легких

Е.В.Болотова¹, А.В.Дудникова^{1,2}, В.В.Являнская^{1,2}

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Краснодар, ул. М.Седина, 4;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350012, Краснодар, ул. Красных партизан, 6 / 2

Информация об авторах

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна – заочный аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (918) 673-32-23; e-mail: avdudnikova@yandex.ru

Являнская Валерия Валерьевна – заочный аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндокринолог, терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (918) 471-21-22; e-mail: yavlianskaiavaleria@yandex.ru

Резюме

Целью исследования явилось изучение состава тела больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) методами расчета коэффициента Кетле и биоимпедансометрии и сравнение их диагностической значимости. **Материал и методы.** В исследование включены больные ($n = 198$) ХОБЛ различной степени тяжести, находившихся на обследовании и лечении в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, и здоровые добровольцы ($n = 28$). Соответственно тяжести ХОБЛ сформированы сопоставимые по полу и возрасту 4 основные группы и 5-я – контрольная. Всем пациентам проведены антропометрия с расчетом индекса массы тела (ИМТ) и биоимпедансный анализ. **Результаты.** По результатам расчета ИМТ выявлено, что его наименьшие средние величины встречались у больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. В группах с редкими обострениями, где дефицит ИМТ не отмечен, при проведении биоимпедансометрии обнаружено снижение тощей массы тела (ТМТ) у 25 (12,3 %) пациентов. У 28 (14,1 %) больных ХОБЛ выявлено сочетание избытка жировой массы тела и недостатка ТМТ. По результатам проведенного биоимпедансного исследования выявлено снижение ТМТ у 57,6 % пациентов с ХОБЛ, что значимо выше данных по дефициту массы тела, полученных при расчете ИМТ (57,6 % vs 30 %; $\chi^2 = 58,71$; $p = 0,03$). Обнаружены достоверные положительные корреляции между показателями биоимпедансометрии, характеризующими состояние мышечной ткани, и тяжестью бронхиальной обструкции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду). **Заключение.** Изучение компонентного состава тела при помощи биоимпедансометрии должно использоваться для комплексной оценки состояния больных ХОБЛ, индивидуального подбора лечения и программ реабилитации.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ, хроническая обструктивная болезнь легких, индекс массы тела, нарушения нутритивного статуса.

Для цитирования: Болотова Е.В., Дудникова А.В., Являнская В.В. Особенности исследования состава тела у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 453–459. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-453-459

Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Elena V. Bolotova¹, Anna V. Dudnikova^{1,2}, Valeriya V. Yavlyanskaya^{1,2}

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

2 – Krasnodar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai: ul. Krasnykh partizan 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

Author information

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

Anna V. Dudnikova, Postgraduate Student, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; a therapist at Krasnodar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai; tel.: (918) 673-32-23; e-mail: avdudnikova@yandex.ru

Valeriya V. Yavlyanskaya, Postgraduate Student, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; an endocrinologist and a therapist at Krasnodar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai; tel.: (918) 471-21-22; e-mail: yavlianskaiavaleria@yandex.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate body composition in patients with COPD using two methods, Quetelet index and bioelectrical impedance analysis (BIA), and to compare their diagnostic values. **Methods.** The study included 198 patients with COPD admitted to the Territorial Teaching hospital No.2, and 28 healthy volunteers. According to COPD severity, patients were divided into 4 groups; healthy volunteers ($n = 28$) were included

in the control group. All groups were matched for sex and age. Anthropometry with body mass index (BMI) calculation and BIA were done in all participants. **Results.** The lowest average BMI was found in patients with severe and very severe COPD. Patients with infrequent exacerbations without decreased BMI had reduction in fat-free mass (FFM) in 12.3% ($n = 25$); 14.1% patients ($n = 28$) had increased body fat mass and decreased FFM. According to BIA results, reduction of FFM was seen significantly more often than reduction of BMI (57.6% vs 30%; $\chi^2 = 58.71$; $p = 0.03$). BIA parameters describing muscle tissue were significantly related to the severity of bronchial obstruction (FEV_1). **Conclusion.** Investigation of body composition using BIA method should be used as a tool for comprehensive examination of COPD patients, for personalized choice of treatment and in rehabilitation programs.

Key words: bioimpedance analysis, COPD, body mass index, malnutrition.

For citation: Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Yavlyanskaya V.V. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 453–459 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-453-459

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой важную медико-социальную проблему, обусловленную выраженными системными эффектами заболевания, проявляющимися нарушением всех видов обмена, в т. ч. нутритивного статуса [1]. Концепция взаимосвязи массы тела у больных ХОБЛ, определяющей ее фенотип и прогноз исхода данного заболевания вне зависимости от легочной функции, нашла подтверждение в ряде исследований [2]. В настоящее время масса тела при ХОБЛ рассматривается как индикатор выживаемости [2]. В связи с этим для оценки нутритивного статуса членами Рабочей группы Европейского респираторного общества выделены несколько метаболических типов ХОБЛ и предложено обязательное проведение оценки массы тела с учетом его состава [2].

Наиболее простым и доступным методом, позволяющим с помощью расчетных формул оценить состав тела больного ХОБЛ и динамику его изменения, является антропометрический, однако с его помощью невозможно уточнить соотношение пластических и энергетических составляющих организма пациента [3]. В настоящее время установлено, что у пациентов с ХОБЛ происходит непропорциональная потеря различных составляющих организма, при которых отсутствие значительных изменений индекса массы тела (ИМТ) может маскировать дефицит белка при сохраненном нормальном или избыточном развитии жировой массы тела (ЖМТ) [3]. Ограничениями к применению антропометрического метода являются такие факторы, как пожилой возраст, наличие отека, абдоминального ожирения в связи с диспропорциональным распределением жировой ткани и ее преимущественной локализацией в брюшной полости [4, 5]. Альтернативным и значительно более точным измерением композитной структуры тела является метод биоэлектрического импеданса, основанный на оценке распределения водных объемов, в ходе которого учитывается электропроводность тканей. По мнению большинства исследователей, этот метод может заменить более инвазивные и дорогостоящие исследования, такие как двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, компьютерная и магнитно-резонансная томография, что показано во многих исследованиях при сравнении указанных методик [6–8].

Целью настоящего исследования явились изучение состава тела больных ХОБЛ методами рас-

чета коэффициента Кетле и биоимпедансометрии и сравнение их диагностической значимости.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с диагнозом ХОБЛ ($n = 198$: 69,6 % — мужчины; средний возраст — $65,9 \pm 10,8$ года; средняя длительность заболевания — $17,2 \pm 2,2$ года; 30,3 % — женщины (средний возраст — $62,1 \pm 6,9$ года, средняя длительность заболевания — $8,7 \pm 2,1$ года), находившиеся на обследовании и лечении в пульмонологических отделениях многопрофильного стационара — Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края и Поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ). Диагноз ХОБЛ устанавливался врачом-пульмонологом согласно критериям Международной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*, 2014) [9]. Обследованные ($n = 226$: 168 мужчин, 30 женщин; средний возраст — $63,5 \pm 5,7$ года, длительность ХОБЛ — в среднем $13,1 \pm 4,6$ года, частота обострений в год — $2,3 \pm 0,2$) были рандомизированы в 4 основных группы (1-я — $n = 36$; 2-я — $n = 54$; 3-я — $n = 66$; 4-я — $n = 42$) соответственно тяжести ХОБЛ и 5-ю (контрольную), которую составили здоровые добровольцы ($n = 28$), характеристики которых были сопоставимы по возрасту и полу. Основная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Оценка вентиляционной функции выполнена на спирографе *EasyOne Pro* (*Ultrasound Spirometry Lab*, Швейцария). Всем пациентам проводилось стандартное антропометрическое исследование с расчетом ИМТ с помощью коэффициента Кетле, определяемого как масса тела (kg) / рост (m)², и биоимпедансный анализ с использованием прибора ABC-01 («Медасс», Россия) [4]. Обследование проводилось по стандартной методике в положении пациента лежа на спине с использованием одноразовых электродов в области правого лучезапястного и голеностопного суставов. С помощью программного компьютерного обеспечения получены следующие показатели тканевого состава тела: фазового угла (ФУ), основного и удельного обмена, активного и реактивного сопротивления, ИМТ, ЖМТ, тощей массы тела (ТМТ), активной клеточной массы (АКМ) и доли АКМ (%),

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов (n = 226); M ± SD
Table 1
Clinical characteristics of patients (n = 226); M ± SD

Группа	1-я	2-я	3-я	4-я	Контрольная
Число пациентов, n	36	54	66	42	28
Возраст, годы	59,1 ± 2,6	63,6 ± 4,1	65,7 ± 7,6	64,2 ± 5,9	53,7 ± 5,4
Пол, n:					
• мужчины	31	46	56	35	22
• женщины	5	8	10	7	6
Индекс курения, пачко-лет	18,6 ± 2,3	21,6 ± 4,7	33,4 ± 5,1**	34,2 ± 3,9*	4,3 ± 1,3
Длительность ХОБЛ, годы	7,9 ± 3,6	10,1 ± 3,4	10,8 ± 4,7	11,8 ± 5,2	–
Частота обострений в год	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,2	1,4 ± 0,7**	1,7 ± 0,7*	–

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$): * – между 1-й и 4-й, ** – между 1-й и 3-й.
Note. A difference between groups was statistically significant if $p < 0,005$: *, between groups 1 and 4; **, between groups 1 and 3.

скелетно-мышечной массы (СММ) и доли СММ (%); общей жидкости.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты представлены в табл. 2.

Средний уровень ИМТ составил $27,8 \pm 4,5$ кг / м², наименьшие средние показатели ИМТ выявлены в группах больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения. Статистически значимые различия получены между пациентами с легким (1-я группа) и крайне тяжелым (4-я группа) течением ХОБЛ ($p = 0,045$). Распределение больных по величине ИМТ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ представлено на рис. 1.

Частота случаев ожирения I степени в группах с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ была достоверно ниже, чем в группах ХОБЛ с легким и среднетяжелым течением (1-я и 2-я группы соответственно) – 30 % vs 49,12 % ($\chi^2 = 1,31$; $p = 0,035$). Частота ожирения II и III степени оказалась достоверно выше в группах ХОБЛ легкой и средней степени тяжести (ожирение II степени: 39,8 % – в 1-й и 2-й группах vs 10 % – в 3-й и 4-й группах; $\chi^2 = 13,08$; $p = 0,015$; ожирение III степени: 7,5 % – в 1-й и 2-й группах vs 0 % – в 3-й и 4-й группах; $\chi^2 = 6,21$; $p = 0,015$). Доля пациентов с нормальной и избыточной массой тела в группах больных ХОБЛ была сопоставимой ($p > 0,05$). Дефицит ИМТ досто-

Таблица 2
Показатели биоимпедансного анализа состава тела и антропометрического обследования пациентов
в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких; n = 226
Table 2
Results of bioelectrical impedance analysis of body composition and anthropometric investigation of patients in dependence
of severity of chronic obstructive pulmonary disease (n = 226)

Группа	1-я	2-я	3-я	4-я	Контрольная
Число пациентов, n	36	54	66	42	28
ИМТ, кг / м ²	29,8 ± 3,3	28,9 ± 6,4	24,1 ± 5,2	20,3 ± 3,1*	27,3 ± 4,1
ЖМТ, кг	26,4 ± 2,8	24,5 ± 3,5	21,4 ± 3,3	17,3 ± 2,2*	23,5 ± 3,57
ТМТ, кг	56,6 ± 2,1	54,1 ± 8,4	51,1 ± 7,5	49,1 ± 3,1*	56,4 ± 6,8
АКМ, кг	30,1 ± 2,6	30,2 ± 3,6	28,5 ± 4,8	26,1 ± 3,4	32,8 ± 3,1
Доля АКМ, %	54,4 ± 4,8	50,4 ± 7,9	47,4 ± 5,7	42,1 ± 3,6*	55,3 ± 3,1
СММ, кг	25,1 ± 2,9	26,9 ± 6,1	24,1 ± 5,9	20,4 ± 3,7*	26,5 ± 4,6
Доля СММ, %	45,2 ± 2,8	42,8 ± 3,2	39,1 ± 1,8	36,5 ± 2,9*	45,6 ± 3,9
Общая жидкость, кг	39,3 ± 5,4	41,3 ± 7,8	41,5 ± 6,2	40,5 ± 7,2	34,3 ± 5,7
Соотношение объема талии и бедер	0,9 ± 0,05	1,0 ± 0,06	1,1 ± 0,05	0,8 ± 0,05	0,9 ± 0,04
Активное сопротивление, Ом	508,1 ± 45,1	497,8 ± 51,6	484,2 ± 41,3	426,7 ± 32,2	507,2 ± 35,1
Реактивное сопротивление, Ом	55,2 ± 6,9	51,0 ± 7,9	49,2 ± 7,8	42,6 ± 6,6	56,1 ± 5,3
ФУ, °	6,2 ± 1,7	5,9 ± 1,7	5,1 ± 1,9	4,5 ± 2,1	6,2 ± 1,9
Основной обмен, ккал	1538,1 ± 97,1	1565,3 ± 87,9	1506,2 ± 65,4	1398,4 ± 48,5	1590,2 ± 74,3
Удельный обмен, ккал / м ²	835,6 ± 39,4	834,0 ± 36,9	829,4 ± 41,2	812,3 ± 31,7	893,3 ± 42,3

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ЖМТ – жировая масса тела; ТМТ – тощая масса тела; АКМ – активная клеточная масса; СММ – скелетно-мышечная масса; ФУ – фазовый угол; * – достоверность различий между 1-й и 4-й группами.

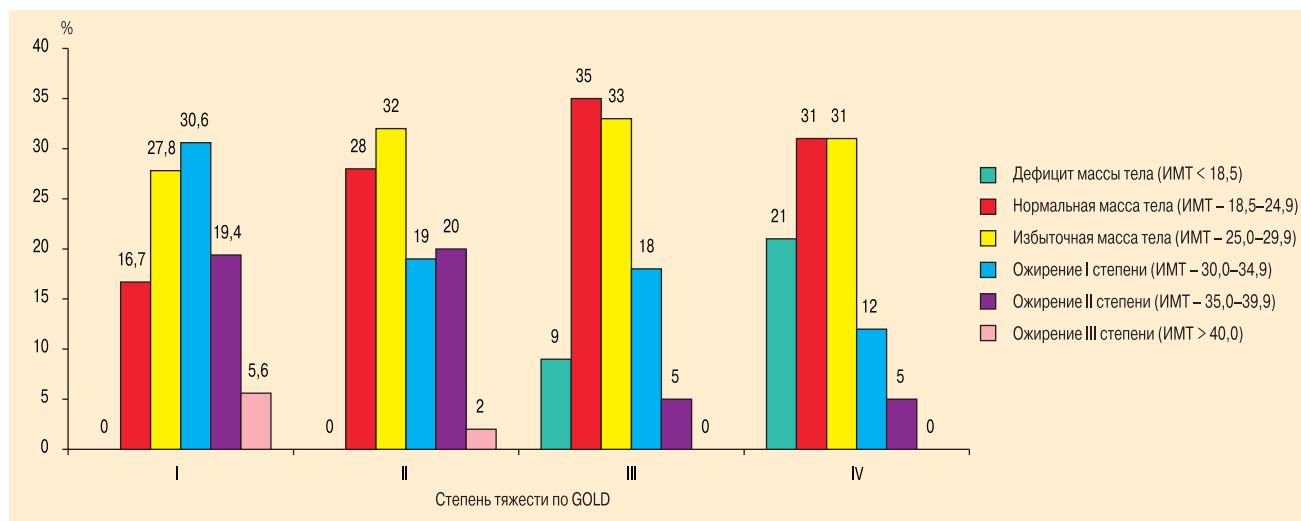


Рис. 1. Распределение больных ($n = 198$) по величине индекса массы тела в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких

Figure 1. Distribution of patients ($n = 198$) according to body mass index and severity of chronic obstructive pulmonary disease

верно чаще встречался в группах с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ: 30 % – в 3-й и 4-й группах vs 0 % – в 1-й и 2-й группах ($\chi^2 = 14,5$; $p = 0,035$).

Исходя из утверждения, что основной двухкомпонентной моделью состава тела является представление массы тела в виде суммы ТМТ и ЖМТ, проведен анализ состава тела больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести на основании результатов биоимпедансного исследования с учетом данных показателей (табл. 2). Статистически значимые различия получены между пациентами с легким (1-я группа) и крайне тяжелым (4-я группа) течением ХОБЛ ($p = 0,045$) по среднему уровню ЖМТ ($p = 0,035$), доле АКМ ($p = 0,028$), СММ ($p = 0,025$) и доле СММ ($p = 0,034$). Между пациентами с легким и тяжелым течением ХОБЛ (1-я и 3-я группы соответственно) получено достоверное различие по уровню доли СММ ($p = 0,025$).

На рис. 2 представлена частота снижения ТМТ относительно гендерно-возрастных норм у больных ХОБЛ.

Согласно данным, полученным методом биоимпедансометрии, у 57,6 % пациентов с ХОБЛ выявлено снижение ТМТ, отражающее белковый обмен и характеризующее состояние скелетной мускулатуры. Этот результат был достоверно выше данных, полученных при расчете ИМТ, согласно которому дефицит массы тела имелся лишь у 30 % больных ХОБЛ – 57,6 % vs 30 % ($\chi^2 = 58,71$; $p = 0,025$). В группе контроля дефицита массы тела и снижения ТМТ не выявлено.

При изучении показателей ЖМТ как 2-го компонента двухкомпонентной модели состава тела получены противоположные результаты (рис. 3).

Обнаружено, что с увеличением степени тяжести ХОБЛ происходит снижение доли пациентов с избытком ЖМТ, что согласуется с данными, полученными при расчете ИМТ. При анализе данных биоимпедансного исследования у 14,1 % больных ХОБЛ выявлено сочетание избытка ЖМТ и сниже-

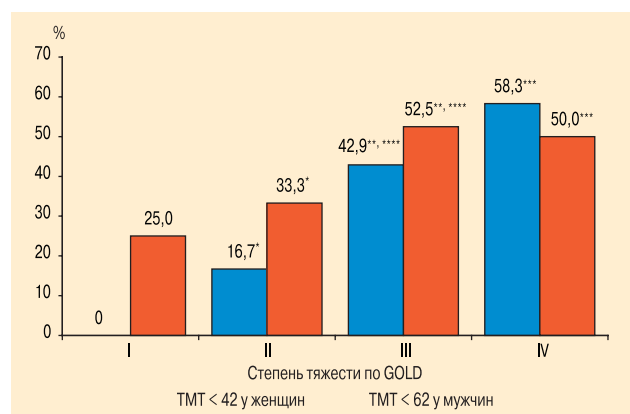


Рис. 2. Частота снижения тощей массы тела в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких ($n = 198$)

Примечание: ТМТ – тощая масса тела; достоверность различий между группами ($p < 0,05$): * – 1-й и 2-й; ** – 1-й и 3-й; *** – 1-й и 4-й; **** – 2-й и 3-й.

Figure 2. A frequency of decreased lean body mass in dependence of severity of chronic obstructive pulmonary disease ($n = 198$)

Note. A difference between groups was statistically significant if $p < 0,005$: *, between groups 1 and 2; **, between groups 1 and 3; ***, between groups 1 and 4; ****, between groups 2 and 3.

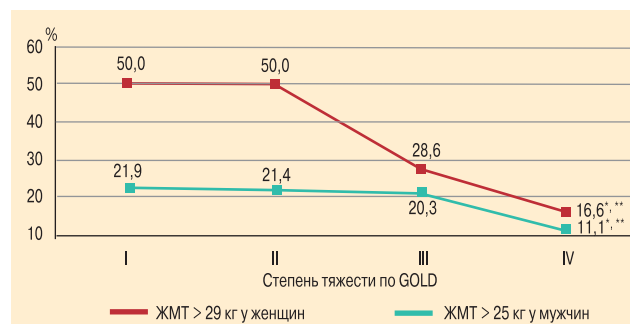


Рис. 3. Распределение пациентов с избытком жировой ткани в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких ($n = 198$)

Примечание: достоверность различий между группами ($p < 0,05$): * – 2-й и 4-й; ** – 1-й и 4-й.

Figure 3. Distribution of patients with increase body fat mass in dependence of severity of chronic obstructive pulmonary disease ($n = 198$)

Note. A difference between groups was statistically significant if $p < 0,005$: *, between groups 2 and 4; **, between groups 1 and 4.

ния ТМТ (рис. 4). Такое сочетание достоверно чаще встречалось у больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести (40,7 % – в 1-й и 2-й группах vs 17,7 % – в 3-й и 4-й группах; $\chi^2 = 5,52$; $p = 0,025$).

Основными компонентами ТМТ являются СММ и АКМ, характеризующие состояние скелетно-мышечной ткани, уровень метаболизма и белковый компонент питания. Проведен анализ этих показателей с учетом степени тяжести ХОБЛ. Согласно полученным данным, у > 50 % пациентов с ХОБЛ отмечено снижение основных компонентов ТМТ, в основном за счет снижения долей АКМ (77,3 %) и СММ (55,5 %) (рис. 5). В группе контроля снижение компонентов ТМТ не отмечено.

Для оценки количественных показателей состояния и работоспособности мышечной ткани у пациентов с ХОБЛ проанализирован показатель ФУ, представляющий собой арктангенс отношений реактивного и активного сопротивлений. Выявлено снижение ФУ у 142 (73,2 %) больных ХОБЛ. Вместе с тем снижения данного показателя в группе контроля не отмечено (рис. 6).

Установлены прямые корреляционные связи средней силы между значениями ТМТ и ОФВ₁ ($r = 0,401$; $p = 0,002$), АКМ и ОФВ₁ ($r = 0,476$; $p = 0,005$), ФУ и ОФВ₁ ($r = 0,376$; $p = 0,001$).

При анализе результатов исследования выявлены значимые различия по величине ИМТ между пациентами с ХОБЛ легкой и крайне тяжелой степени. Полученные данные о достоверно более высокой частоте ожирения при легкой и среднетяжелой ХОБЛ и, напротив, низкой частоте дефицита массы тела в этих группах согласуются с имеющимися данными о высокой частоте нарушений нутритивного статуса у больных ХОБЛ [10, 11]. Вместе с тем средние показатели ИМТ для здоровых людей находились в пределах референсных значений, независимо от степени тяжести ХОБЛ, а частота нормального и избыточного ИМТ была сопоставима во всех группах. По результатам корреляционного анализа показано отсутствие достоверных связей между ОФВ₁, степенью тяжести ХОБЛ и ИМТ.

В клинической практике при обследовании пациентов с ХОБЛ часто ограничиваются вычислением ИМТ. Между тем полученные результаты демонстрируют недостаточную информативность показателя ИМТ для оценки нутритивного статуса у больных ХОБЛ. С целью оценки состава тела необходимо дифференцировать ЖМТ от мышечной, поскольку для ХОБЛ при нормальном или повышенном ИМТ характерно снижение именно мышечной массы. С этой целью проведен биоимпедансный анализ состава тела больных ХОБЛ.

При анализе результатов биоимпедансометрии установлены прямые корреляционные связи средней силы между значениями ТМТ, ее основными компонентами (АКМ, ФУ) и ОФВ₁. Полученные данные согласуются с результатами исследований последних лет, в которых мышечная дисфункция изучается как одно из наиболее частых системных проявлений ХОБЛ [12]. В некоторых работах также

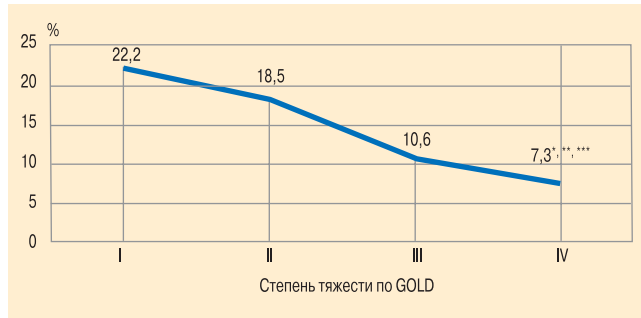


Рис. 4. Частота сочетания снижения тощей массы тела с избытком жировой массы тела по данным биоимпедансометрии в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких ($n = 198$)

Примечание: достоверность различий между группами ($p < 0,05$): * – 1-й и 3-й; ** – 1-й и 4-й; *** – 2-й и 4-й.

Figure 4. A frequency of contemporary decrease in lean body mass and increase in body fat mass according to bioelectrical impedance analysis and severity of chronic obstructive pulmonary disease ($n = 198$)

Note. A difference between groups was statistically significant if $p < 0.005$: *, between groups 1 and 3; **, between groups 1 and 4; ***, between groups 2 and 4.

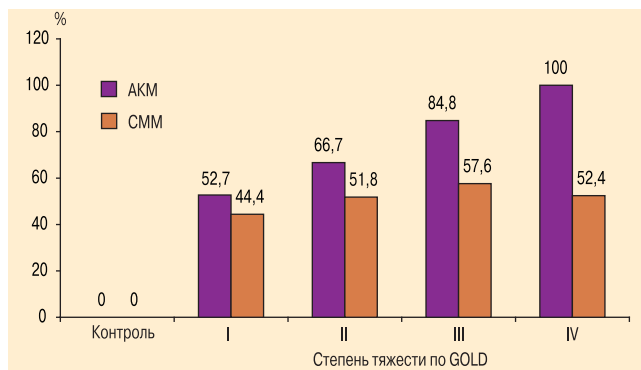


Рис. 5. Частота снижения компонентов тощей массы тела в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких ($n = 226$)

Примечание: АКМ – активная клеточная масса; СММ – скелетно-мышечная масса.

Figure 5. A frequency of the lean body mass decrease in dependence of severity of chronic obstructive pulmonary disease ($n = 226$)

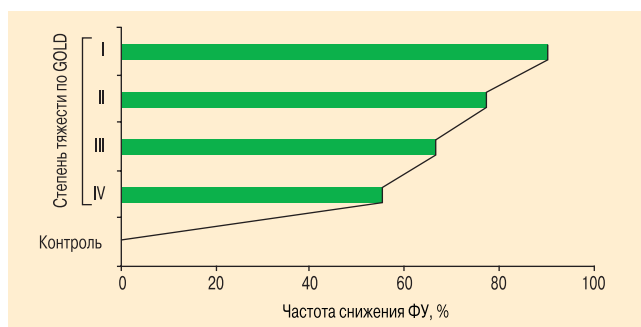


Рис. 6. Частота снижения показателя фазового угла в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких ($n = 226$)

Примечание: ФУ – фазовый угол.

Figure 6. A frequency of the phase angle reduction in dependence of severity of chronic obstructive pulmonary disease ($n = 226$)

показана положительная корреляция между слабостью четырехглавой мышцы бедра и тяжестью ограничения воздушного потока, что указывает на взаимосвязь между тяжестью легочной патологии и степенью ухудшения состояния мышечной ткани [13].

По данным настоящего исследования средние значения ТМТ в общей группе пациентов с ХОБЛ были достоверно ниже по сравнению с группой контроля ($p = 0,02$). Кроме того, выявлено достоверное снижение ТМТ и ее составляющих с увеличением степени тяжести ХОБЛ, что также подтверждает системное влияние ХОБЛ на состояние мышечной ткани [2]. Полученные данные о частоте дефицита ТМТ сопоставимы с исследованиями *Y.Liu et al.* и работами *D.Gologanu et al.*, в которых показано снижение ТМТ у 48,5–60,0 % пациентов в зависимости от степени тяжести ХОБЛ [10, 14].

По результатам биоимпедансного исследования у 57,6 % пациентов с ХОБЛ выявлен дефицит массы тела, что почти в 2 раза выше, чем по результатам расчета индекса Кетле (30,3 %). Таким образом, гиподиагностика нарушений питательного статуса у больных ХОБЛ при расчете ИМТ очевидна.

Вместе с тем дефицит массы тела — показатель, во многом определяющий прогноз для больных ХОБЛ [15]. В многочисленных исследованиях показано, что больные ХОБЛ с дефицитом массы тела имеют более высокий риск летальности, чем пациенты с аналогичной степенью ограничения воздушного потока, но нормальным ИМТ [15]. Снижение питательного статуса негативно отражается на процессе костного ремоделирования, изменении состояния скелетной мускулатуры, в т. ч. дыхательной [16]. Это опосредованно способствует развитию утомляемости, снижению физической активности, резистентности к инфекциям и нарушениям репаративных процессов.

Таким образом, изучение компонентного состава тела должно использоваться для комплексной оценки состояния больных ХОБЛ и индивидуального подбора лечения и программ реабилитации. Кроме того, биоимпедансное исследование может применяться для оценки динамики состояния пациентов, поскольку увеличение параметров мышечной и костной ткани является важной терапевтической целью реабилитационных программ и нутритивной поддержки.

Заключение

По результатам проведенного биоимпедансного исследования выявлено снижение ТМТ у 57,6 % пациентов с ХОБЛ, что значимо выше данных, полученных при расчете ИМТ (57,6 % vs 30 %; $\chi^2 = 58,71$; $p = 0,03$).

В группах с редкими обострениями, где дефицит ИМТ не выявлен, при проведении биоимпедансометрии обнаружено снижение ТМТ у 25 (12,3 %) пациентов.

У 28 (14,1 %) больных ХОБЛ выявлено сочетание избытка ЖМТ и недостатка ТМТ.

Обнаружены достоверные положительные корреляции между показателями биоимпедансометрии, характеризующими состояние мышечной ткани (ТМТ, АКМ, ФУ), и тяжестью бронхиальной обструкции (ОФВ₁).

Изучение компонентного состава тела имеет более высокую диагностическую значимость, чем расчет ИМТ и должно использоваться для комплексной оценки состояния больных ХОБЛ и индивидуального подбора лечения и программ реабилитации.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2017. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (9): e15–e62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
3. Schols A.M., Ferreira I.M., Franssen F.M. et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1504–1520. DOI: 10.1183/09031936.00070914.
4. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2014.
5. Böhm A., Heitmann B.L. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013; 67 (Suppl. 1): S79–S85. DOI: 10.1038/ejcn.2012.168.
6. Hosono O., Yoshikawa N., Shimizu N. et al. Quantitative analysis of skeletal muscle mass in patients with rheumatic diseases under glucocorticoid therapy-comparison among bioelectrical impedance analysis, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Mod. Rheumatol.* 2015; 25 (2): 257–263. DOI: 10.3109/14397595.2014.935078.
7. Choi Y.J. Dual-energy X-ray absorptiometry: beyond bone mineral density determination. *Endocrinol. Metab.* (Seoul). 2016; 31 (1): 25–30. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.1.25.
8. Guo Y., Zhang T., Wang Z. et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (28): e4225. DOI: 10.1097/MD.0000000000004225.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2014. Available at: <http://www.goldcopd.org> [Accessed: December 20, 2016].
10. Gologanu D., Ionita D., Gartonea T. et al. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Maedica* (Buchar). 2014; 9 (1): 25–32.
11. Украинцев С.Е., Брежнева Т.Ю. Хакексия при хронической обструктивной болезни легких: диагностика и лечение. *Пульмонология.* 2012; (3): 104–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-104-108.
12. Gea J., Pascual S., Casadevall C. et al. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (10): e418–e438. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04.
13. Kharbada S., Ramakrishna A., Krishnan S. Prevalence of quadriceps muscle weakness in patients with COPD and its association with disease severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 1727–1735. DOI: 10.2147/COPD.S87791.

14. Liu Y., Pleasants R.A., Croft J.B. et al. Body mass index, respiratory conditions, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 851–859. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.006.
15. Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 13–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-13-28.
16. Болотова Е.В., Являнская В.В., Дудникова А.В. Минерально-костные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая нефрология*. 2016; (3-4): 75–80.
7. Choi Y.J. Dual-energy X-ray absorptiometry: beyond bone mineral density determination. *Endocrinol. Metab.* (Seoul). 2016; 31 (1): 25–30. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.1.25.
8. Guo Y., Zhang T., Wang Z. et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (28): e4225. DOI: 10.1097/MD.0000000000004225.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2014. Available at: <http://www.goldcopd.org> [Accessed: December 20, 2016].
10. Gologanu D., Ionita D., Gartonea T. et al. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Maedica* (Buchar). 2014; 9 (1): 25–32.
11. Ukraintsev S.E., Brezhneva T.Yu. Cachexia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and treatment. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 104–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-104-108 (in Russian).
12. Gea J., Pascual S., Casadevall C. et al. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (10): e418–e438. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04.
13. Kharbanda S., Ramakrishna A., Krishnan S. Prevalence of quadriceps muscle weakness in patients with COPD and its association with disease severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 1727–1735. DOI: 10.2147/COPD.S87791.
14. Liu Y., Pleasants R.A., Croft J.B. et al. Body mass index, respiratory conditions, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 851–859. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.006.
15. Nutritional assessment and correction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 13–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-13-28 (in Russian).
16. Bolotova E.V., Yavlyanskaya V.V., and Dudnikova A.V. Bone mineral disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2016; (3-4): 75–80 (in Russian).

Поступила 18.04.17

References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2017. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (9): e15–e62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
3. Schols A.M., Ferreira I.M., Franssen F.M. et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1504–1520. DOI: 10.1183/09031936.00070914.
4. Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A. et al. Bioimpedance investigation of body composition in Russian population. Moscow: RIO TSNHIOIZ; 2014 (in Russian).
5. Böhm A., Heitmann B.L. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013; 67 (Suppl. 1): S79–S85. DOI: 10.1038/ejcn.2012.168.
6. Hosono O., Yoshikawa N., Shimizu N. et al. Quantitative analysis of skeletal muscle mass in patients with rheumatic diseases under glucocorticoid therapy-comparison among bioelectrical impedance analysis, computed tomography,

Received April 18, 2017

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, феохромоцитом, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QTс 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: 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 Фармасьюткалз», 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. (переформовлено 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

Актуальные вопросы дифференциальной диагностики острого кашля у детей и взрослых

И.В.Лещенко^{1,2}, С.А.Царькова¹, А.Д.Жеребцов¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

2 – Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"»: 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Информация об авторах

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; научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение "Новая больница"»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Царькова Софья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 214-86-62; e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru

Жеребцов Александр Дмитриевич — ординатор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (963) 853-96-01; e-mail: zherebtsov2512@mail.ru

Резюме

Одной из самых частых причин обращения к врачу первичного звена, особенно в осенне-зимний период, является кашель. В свою очередь спектр возможных причин кашля достаточно широк, и для точной диагностики следует использовать ряд принципов, знание которых облегчит проведение дифференциального диагноза. За основу взят принцип разделения кашля по длительности проявления и предполагаемой анатомической локализации патологического процесса. В данном обзоре представлены методика дифференциальной диагностики острого кашля (ОК) у детей и взрослых и разбор частных патологий, сопровождающихся ОК, с которыми приходится сталкиваться врачу-интернисту. Установлено, что дальнейший диагностический поиск будет определяться в первую очередь продолжительностью кашля, т. к. существует вероятность, что ОК является дебютом хронического заболевания.

Ключевые слова: кашель, диагностика, дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Лещенко И.В., Царькова С.А., Жеребцов А.Д. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики острого кашля у детей и взрослых. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 461–468. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-4-461-468

Age-related aspects of differential diagnosis of acute cough in children and adults

Igor' V. Leshchenko^{1,2}, Sof'ya A. Tsar'kova¹, Aleksandr D. Zherebtsov¹

1 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

2 – "Novaya bol'nitsa" Clinical Association LLC: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Author information

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Academic Advisor of "Novaya bol'nitsa" Clinical Association; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Sof'ya A. Tsar'kova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Ambulatory Pediatric Diseases and Department of Pediatric Diseases, Faculty of Postgraduate Medical Training, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 214-86-62; e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru

Aleksandr D. Zherebtsov, Attending Physician, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (963) 853-96-01; e-mail: zherebtsov2512@mail.ru

Abstract

Cough is one of the most common causes of seeking the primary medical care, especially during the autumn and the spring. This article is a review of literature aimed at differential diagnosis of possible causes of acute cough in children and adults. Given a vast majority of diseases associated with cough, differential diagnosis have to consider several issues. The key issue is cough duration and possible anatomical location of the pathological changes. An algorithm of differential diagnosis of acute cough in children and adults and description of most common diseases associated with acute cough are given in the review. Further diagnostic work-up should be driven by the duration of cough as soon as the acute cough could be first manifestation of a chronic disease.

Key words: cough, diagnosis, differential diagnosis

For citation: Leshchenko I.V., Tsar'kova S.A., Zherebtsov A.D. Age-related aspects of differential diagnosis of acute cough in children and adults. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 461–468 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-461-468

Больные (взрослые и дети) с жалобой на кашель являются одними из частых посетителей врача первичного звена, особенно в осенне-зимний период. Прямых эпидемиологических исследований, целью которых являлось бы изучение частоты возникнове-

ния кашля независимо от характера болезни, не проводилось. Однако при изучении распространенности некоторых заболеваний, для которых хронический кашель является характерным проявлением, отмечено, что им страдают 10–20 % взрослых [1] и 10 %

детей [2]. У 10–38 % больных, обратившихся к врачу первичного звена, отмечается кашель неизвестной причины [3]. Распространенность респираторных жалоб у больных разных социальных и возрастных групп различна и во взрослой популяции достигает 40–48 %, увеличиваясь с возрастом; наиболее высока она среди курильщиков и лиц, работающих в условиях пылевого загрязнения [3].

По результатам пилотного исследования по протоколу Глобального альянса по проблеме заболеваний органов дыхания (*Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases – GARD*), проведенного под руководством академика РАН А.Г. Чучалина, выявлено, что частота жалоб на кашель увеличивается с возрастом [4].

Определение

Кашель (*tussis*) – сложнорефлекторный акт, в норме способствующий очищению дыхательных путей от избыточного секрета и чужеродных частиц [3]. С точки зрения механики кашель является форсированным трехфазным экспираторным маневром, обычно при закрытых голосовых связках, сопровождающимся характерными звуками.

Различают физиологический и патологический кашель. Физиологический кашель обеспечивает

механизм выведения мокроты. Патологический (неадекватный), тяжелый кашель вызывает многочисленные осложнения [5].

Физиологический кашель. При накоплении избыточного количества мокроты мукоцилиарный аппарат осуществляет перемещение слизистой пленки со скоростью около 6 мм / мин, вынося из дыхательных путей частицы пыли, микрогранулы, клеточные элементы (мукоцилиарный клиренс). Согласно существующему определению, что «кашель – это "сторожевой пес" бронхиального дерева», острый кашель (ОК) по своему течению можно считать физиологическим.

Патологический (неадекватный) кашель не всегда выполняет защитную функцию: чем он тяжелее, тем выше риск осложнений. В патогенезе кашля развивается следующий «порочный круг»: «Сам кашель ведет к кашлю» и «Кашель повышает ирритацию, а ирритация ведет к повышению кашля».

В современной литературе выделяются следующие типы кашля [6, 7]:

- по времени возникновения – утром, днем, вечером, ночью;
- по периодичности – частый, периодический, постоянный, приступообразный, болезненный, безболезненный;
- по характеру – непродуктивный (сухой), продуктивный (влажный);

Таблица
Анатомическая локализация и механизмы острого кашля [6]
Table
Anatomic location and mechanisms of acute cough [6]

Анатомическая локализация и характеристика процесса	Механизм образования кашля	Характеристика кашля и сопутствующие симптомы
Ринит, синусит	Раздражение кашлевых рецепторов постназальным затеканием секрета	Острый или хронический кашель с ощущением постназального затекания, частое откашливание назального секрета (очищение верхних дыхательных путей), заложенность носа
Инфекции, инородные тела, опухоли, аллергические процессы в гортани	Механическое раздражение или гиперреактивность кашлевых рецепторов гортани	Хриплый или лающий кашель, изменение голоса, стридор
Перенапряжение голосовых связок	Раздражение голосовых связок	Кашель при разговоре или пении
Острый трахеобронхит	Гиперреактивность кашлевых рецепторов, гиперсекреция желез	Самая распространенная причина ОК
Коклюш	Чрезмерное раздражение кашлевых рецепторов на фоне некротизирующего воспаления слизистой оболочки дыхательных путей	Пароксизмы кашля, заканчивающиеся громким шумным инспираторным звуком (криком), отхаркивание слизистой
Инородные тела	Механическое раздражение кашлевых рецепторов, инфекционные осложнения	Анамнестически – аспирация инородного тела (больной может не помнить об этом)
Вдыхание раздражающих газов и аэрозолей	Химическое раздражение кашлевых рецепторов	Начало кашля сразу после воздействия раздражающего вещества
Острый абсцесс легкого	То же	Внезапное начало или увеличение гнойности мокроты, одномоментное отделение большого количества гнойной мокроты, часто дурно пахнущей
Отек легких (кардиогенный и некардиогенный)	Гиперсекреция, гиперреактивность дыхательных путей от отекающей жидкости	ОК с тяжелой одышкой, пенная кровавая мокрота
Левожелудочковая недостаточность	Как при отеке легких	Как при отеке легких, ночной кашель с пробуждением
Тромбоз легочной артерии	По большей части механизм неизвестен; возможно, раздражение периферических или плевральных кашлевых рецепторов при инфаркте легкого	ОК, одышка, кровохарканье
Преднамеренный кашель	Преднамеренный кашель для привлечения внимания или какой-либо другой личной выгоды	Сухой и шумный кашель, отмечающийся только в присутствии других людей
Лекарственно-индуцированный кашель	Часто механизм неизвестен, зависит от конкретного препарата	Сухой, раздражающий и часто непрекращающийся кашель; исчезает при прекращении приема подозреваемого препарата (диагноз-исключение)

Примечание: ОК – острый кашель.

- по интенсивности — покашливание, легкий, сильный;
- по звучности — беззвучный, покашливание, грубый;
- по продолжительности — эпизодический кратковременный или приступообразный постоянный;
- по течению (ОК — до 3 нед., подострый — 4–8 нед., хронический — > 8 нед.).

Обзор взаимосвязи анатомической локализации, механизма образования и характеристик кашля у взрослых приведен в таблице.

Приступая к дифференциальной диагностике кашля, необходимо помнить о некоторых положениях (правилах), которые относятся к любому диагностическому поиску. Кашель не является патогномоничным симптомом какого-либо заболевания. Также нельзя оценивать один симптом отдельно от других симптомов. Следует патогенетически объяснить имеющиеся симптомы у больного, т. к. при выявлении такой связи повышается их диагностическая ценность [8].

При проведении дифференциальной диагностики кашля рекомендуется задать больному следующие вопросы [9]:

- Как давно появился кашель?
- Кашель сухой или с мокротой?
- Какое количество мокроты отделяется за 1 сутки?
- Каков характер мокроты?
- Отмечалась ли в мокроте примесь крови?
- Есть ли выделения из носа?
- Связана ли работа с профессиональными вредностями?
- Имеются ли у родных и близких длительный кашель или туберкулез, рак, бронхиальная астма (БА)?
- Принимает ли пациент ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -блокаторы, цитостатические препараты?

Дальнейший диагностический поиск будет определяться в первую очередь длительностью кашля [9]. Разграничив остроту патологического процесса, следует приступить к определению характера течения. Для этого выясняется наличие отделяемого при кашле и его качественные характеристики (гнойность мокроты, наличие примесей). После подробного описания кашля следует приступить к поиску сопутствующих симптомов. Только после этого можно приступить к целенаправленному поиску этиологического фактора.

Таким образом, в диагностическом плане необходимо отталкиваться в первую очередь от длительности кашля. Предположить локализацию процесса даже с учетом звуковых и иных характеристик кашля можно с некоторой условностью и далеко не всегда выводы окажутся правильными. Выяснение длительности кашля технически гораздо проще и быстрее сделать, чем определить локализацию процесса или его качественные характеристики, а диагностический поиск может сильно измениться.

Облегчить диагностический поиск в амбулаторных условиях можно при помощи алгоритма диагно-

стики ОК у взрослых старше 15 лет (*Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms*), разработанного в 2006 г. [6] (рис. 1). Авторами данной схемы проведен метаанализ 3 статей, посвященных изучению ОК (< 3 нед.) у больных старше 15 лет. Обследованы пациенты ($n = 308$), проживающие на 3 континентах — Северная Америка, Европа и Азия. Выявлены наиболее часто встречающиеся причины ОК, в т. ч. вирусные и бактериальные инфекции, обострения хронических заболеваний. Результатом данной работы явился диагностический алгоритм, опубликованный в Руководстве по кашлю (2006) (см. рис. 1) [6].

Причины возникновения ОК:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей [1, 2, 8]:
 - острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и грипп;
 - круп;
 - острый бронхит (простой, обструктивный);
 - бронхиолит;
 - пневмония;
 - коклюш;
 - постинфекционный кашель [7];
- вдыхание раздражающих веществ (дым, пыль; пассивное курение у детей);
- аспирация инородного тела.

На рис. 2 представлены причины ОК у детей, встречающиеся в клинической практике педиатра [10].

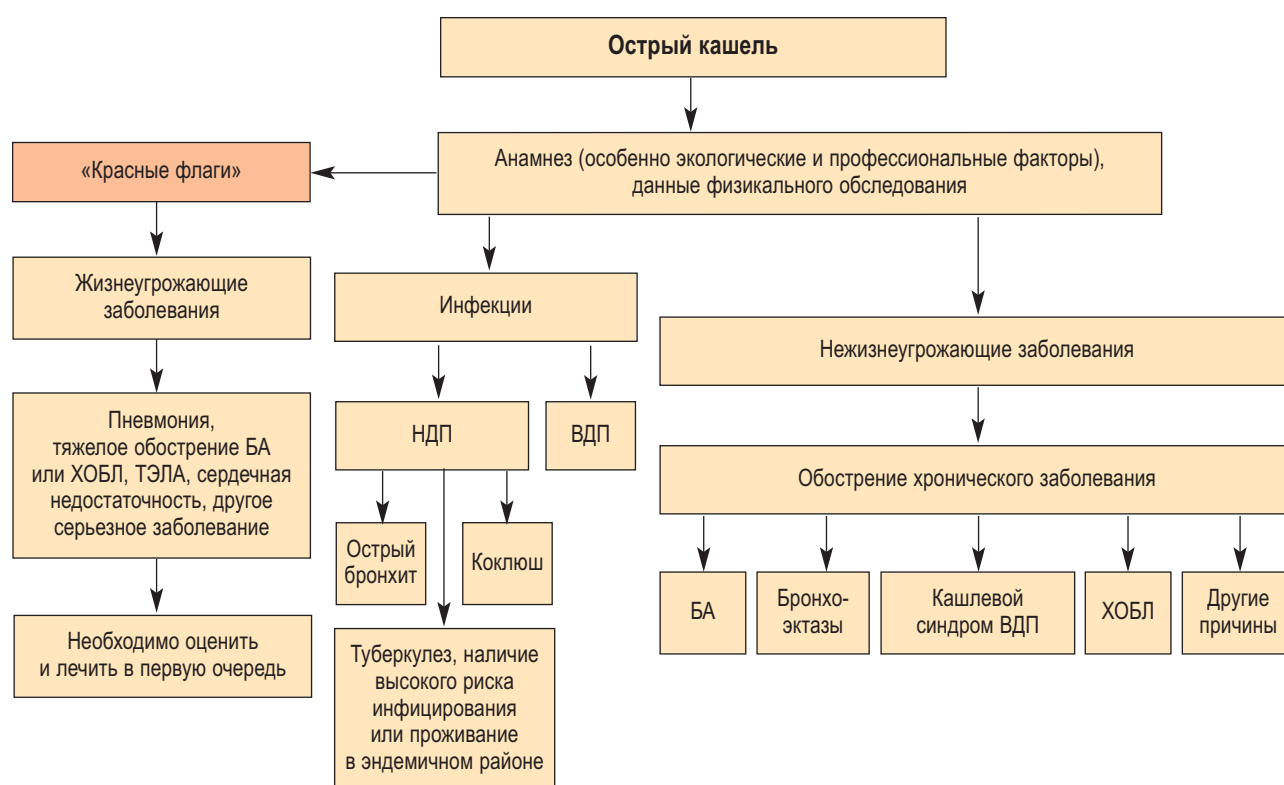
Инфекция дыхательных путей, вызванная простудой, крупом, бронхитом, бронхиолитом, коклюшем или пневмонией, отмечается у ≥ 90 % детей с кашлем [11]. У большинства больных, предъявляющих жалобы на кашель продолжительностью ≤ 3 нед., чаще отмечается вирусная респираторная инфекция [12–14].

Для начальной оценки ОК у детей или взрослых рекомендуется клинический подход [14–16]. При наличии у пациента ОК врачу необходимо задать следующие важные вопросы:

- Является ли ОК симптомом заболевания, угрожающего жизни пациента?
- Отмечаются ли у данного пациента факторы риска развития менее распространенного заболевания, сопровождающегося кашлем?
- Есть ли у пациента какие-либо симптомы, кроме ОК («красные флаги»)?

В практике врача амбулаторного звена правильный диагноз только по данным расспроса (жалобы, анамнез) удастся установить у 45–50 % больных; на основании расспроса и физикального осмотра — у 80–85 % больных; у 15–20 % пациентов для постановки диагноза необходимо углубленное лабораторное и инструментальное исследование. Считается, что наиболее часто причины кашля могут быть установлены путем расспроса и физикального обследования [1].

В истории жизни особое внимание уделяется образу жизни (вредным привычкам). Чаще всего появлению кашля у взрослых предшествует курение по крайней мере 20 сигарет в день на протяжении ≥ 20 лет [3]. Также необходимо узнать подробности



Напоминания:

1. Ищите «красные флаги».
2. Регулярно контролируйте качество жизни или тяжесть кашля с помощью проверенных инструментов.
3. Регулярно наблюдайте пациента в течение 4–6 нед.

«Красные флаги»:

- кровохарканье;
- стаж курения > 45 лет с появлением нового для больного кашля, сменой характера кашля или изменением голоса;
- взрослые 50–85 лет, имеющие стаж курения 30 лет или бросившие курить в течение последних 15 лет;
- выраженная одышка, особенно по ночам или в покое;
- охриплость голоса;
- системные проявления (лихорадка, потеря массы тела, периферические отеки с увеличением массы тела);
- бульбарные нарушения;
- рвота;
- рецидивирующая пневмония;
- выявленные нарушения при осмотре дыхательной системы и / или на рентгенограммах грудной клетки, совпадающие по времени с длительностью кашля

Рис. 1. Алгоритм диагностики острого кашля у больных старше 15 лет (*Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms*)

Примечание: «красные флаги» — признаки серьезной патологии; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; НДП — нижние дыхательные пути; ВДП — верхние дыхательные пути.

Figure 1. A diagnostic algorithm for acute cough in patients > 15 years of age (*Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms*)

аллергоанамнеза, переносимость различных лекарственных средств.

При выяснении анамнеза жизни у детей с кашлем должны быть изучены условия проживания, применение лекарственных средств, предшествующие госпитализации, недавняя иммунизация (против пневмококка, гриппа), наличие пассивного курения, недавние поездки, наличие экологических рисков. «Красные флаги» в анамнезе болезни и при физическом осмотре, такие как лихорадка, одышка, ортопноэ, тахипноэ, тахикардия, боль в грудной

клетке, хрипы, боль и давление в синусах и изменение психического статуса должны настроить врача на проведение лабораторных и функциональных методов обследования. Наличие других, кроме простуды, причин кашля будут во многих случаях определять развернутый клинический анализ крови [17] и рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК).

У младенцев и детей раннего возраста с кашлем при выяснении анамнеза жизни важно обратить внимание на историю родов, динамику роста и физиче-

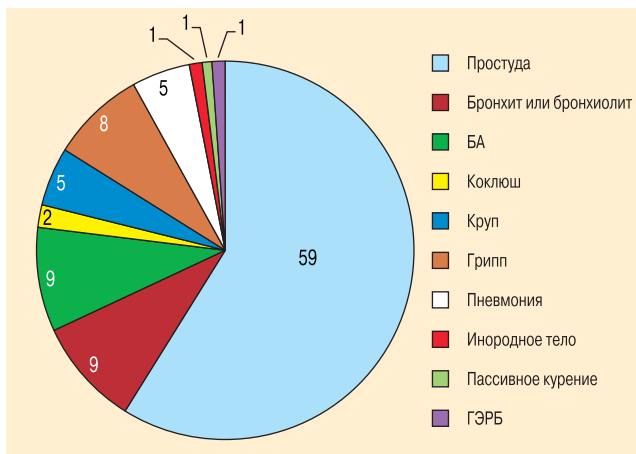


Рис. 2. Причины острого кашля у детей; %

Примечание: БА – бронхиальная астма; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Figure 2. Causes of acute cough in children

ского развития, иммунизацию, воздействие инфекционных агентов, семейную историю, лечение антибактериальными препаратами в течение предыдущего месяца, недавние путешествия и эпизоды удушья, изменения в питании [14, 18, 19]. «Красные флаги» при физикальном осмотре, при которых у младенцев и детей раннего возраста требуется дальнейшее обследование, – это лихорадка, цианоз, бледность, обезвоживание, тахикардия, хрипы с втяжением уступчивых мест грудной клетки, слизисто-гнойные выделения из носа, тахипноэ [11, 12, 18, 19].

При физикальном обследовании последовательно рассматриваются все анатомические области, где локализуются рецепторы рефлекторной дуги кашлевого рефлекса – полости рта, носа и его придаточные пазухи, уши, гортань, дыхательная и сердечно-сосудистая системы [20].

Наиболее часто только лишь кашлем могут проявляться инфекции (острый бронхит, внебольничные пневмонии, туберкулез), аспирация инородного тела, анафилаксия, интерстициальные заболевания легких, опухоль, аневризма аорты [21].

Если при ОК появляются дополнительные симптомы – одышка, лихорадка, боль в грудной клетке, потеря массы тела, необходимо проведение РГ ОГК в 2 стандартных проекциях. Если появляется кровохарканье, то необходимо проведение РГ ОГК в 2 стандартных проекциях и бронхоскопии.

При нормальных результатах рентгенографии грудной клетки причинами кашля могут быть ОРВИ (вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом, вирусом гриппа, вирусом парагриппа, аденовирусом, респираторным коронавирусом, метапневмовирусом); острый бронхит; аспирация инородного тела; ингаляция токсических газов.

Критерии ранней диагностики при кашле

Внезапный кашель (в течение нескольких секунд) является неотложной ситуацией, т. к. чаще всего вызван попаданием инородного тела в дыхательные пути [9]. Может сопровождаться признаками асфиксии (синюшность лица, нарушение сознания,

затруднение дыхания, потеря голоса). Если предмет маленьких размеров, то спустя некоторое время ОК может пройти. Если инородное тело, изгнанное из дыхательных путей, не обнаружено (не изгнано), есть основания считать, что оно проникло в бронх. Принимаются меры для его обнаружения и извлечения (бронхоскопия, РГ ОГК).

При попадании в дыхательные пути крупного инородного тела неотложной помощью является извлечение его пальцем изо рта. Если инородное тело не найдено, необходимо немедленно положить пациента лицом вниз и совершить несколько ритмичных толчкообразных ударов основанием ладони по области между лопаток. Удар должен быть скольльзящим (снизу вверх, из межлопаточной области в сторону головы).

У детей вдыхание инородного тела как причины внезапного ОК должно, прежде всего, исключаться в возрасте от 6 мес. до 3 лет [12].

Как и у взрослых, ОК у детей может быть индикатором хронических заболеваний. При дифференциальном диагнозе ребенка с ОК должны быть рассмотрены врожденные аномалии дыхательных путей, БА, кистозный фиброз, застойная сердечная недостаточность и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [22].

Далее приводятся дифференциально-диагностические признаки некоторых часто встречающихся нозологий, сопровождающихся ОК у детей и взрослых. **Коклюш и паракоклюш.** Коклюш в катаральном периоде трудно дифференцировать от ОРВИ (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция и др.). Однако для коклюша нехарактерны выраженные катаральные явления со стороны носа и ротоглотки; часто заболевание протекает на фоне нормальной температуры тела. Кашель постепенно прогрессирует, несмотря на проводимое лечение. Уже в начальном периоде для коклюша характерен высокий лейко- и лимфоцитоз.

В спазматическом периоде коклюш дифференцируется от острых респираторных заболеваний, протекающих с обструктивным синдромом, туберкулезным бронхоаденитом, инородным телом, спазмофилией с ларингоспазмом, редко – с БА, опухолями средостения и др.

Своевременно поставить диагноз коклюш врачу помогают характерная цикличность заболевания, типичный спазматический кашель с репризами, гематологические сдвиги, а также эпидемиологические данные. Сложнее дифференцировать коклюш от паракоклюша, при котором кашель также может принимать судорожный характер. Однако паракоклюш протекает значительно легче коклюша. Температура тела практически всегда нормальная.

Коклюшеподобный кашель продолжается от нескольких дней до 2 нед. Гемограмма обычно без изменений. Решающее значение в диагностике играют бактериологические методы исследования и в меньшей степени – серологические.

У привитых людей болезнь протекает в стертой форме, сопровождается сухим покашливанием в те-

чение длительного времени. Такое течение неопасно для человека, но сам больной является источником инфекции для других.

Инкубационный период паракоклюша составляет 5–15 дней. Заболевание начинается с кашля, который постепенно нарастает и иногда может приобретать судорожный характер с репризами, рвотой. Однако спазматический характер кашлю обычно не свойствен и заболевание протекает легко по типу ОРВИ. Температура, как правило, не повышается, общее состояние не нарушается. Гемограмма остается в норме. Кашель продолжается 2–3 нед., редко дольше. Осложнений обычно не возникает.

Установить диагноз паракоклюш на основании только клинических данных невозможно [23]. Решающую роль играют лабораторные методы исследования, с помощью которых обнаруживаются паракоклюшная палочка в посевах слизи из зева и нарастающие специфических антител в реакциях гемагглютинации, реакция связывания комплемента [24].

Коклюш у детей сопровождается характерными пароксизмами кашля с рвотой и эпизодами апноэ (дети до 1 года) [11].

Острый тонзиллофарингит. Основной жалобой является дискомфорт или боль в горле, усиливающиеся при глотании. При неосложненном течении боль, как правило, имеет симметричный характер. При выраженном вовлечении в воспалительный процесс боковых столбов глотки и / или реактивном отеке паратонзиллярной клетчатки возможна иррадиация в ухо, особенно выраженная при глотании. При проведении физикальных методов исследования у больного не обнаруживается какой-либо патологии со стороны легочной системы [25]. Отмечаются следующие местные проявления:

- гиперемия и отек небных миндалин, небных дужек, задней стенки глотки (реже — мягкого неба и язычка);
- налеты на небных миндалинах (реже — на задней стенке глотки);
- явления регионарного лимфаденита (увеличение, уплотнение, болезненность подчелюстных, передне- и заднешейных лимфатических узлов);
- петехиальная энантема на мягком небе и язычке (единственный симптом, который в ранние сроки с большой вероятностью может указывать на стрептококковую этиологию острого тонзиллофарингита).

Острый ларингит. Основными симптомами острого ларингита у взрослых являются острая боль в горле, охриплость, кашель, затруднение дыхания, ухудшение общего самочувствия. Для острых форм характерно внезапное начало заболевания при общем удовлетворительном состоянии или на фоне небольшого недомогания. Температура тела остается нормальной или повышается до субфебрильных цифр при катаральном остром ларингите. Фебрильная температура, как правило, отражает присоединение воспаления нижних дыхательных путей или переход катарального воспаления гортани в флегмонозное.

Для инфильтративных и абсцедирующих форм острого ларингита характерны сильные боли в горле, нарушение глотания, в т. ч. жидкости, выраженная интоксикация, нарастающая симптоматика стеноза гортани [26]. Установлена прямая корреляция между выраженностью клинических проявлений и тяжестью воспалительных изменений.

Общее состояние больного становится тяжелым. При отсутствии адекватной терапии возможно развитие флегмоны шеи, медиастинита, сепсиса, абсцедирующей пневмонии и стеноза гортани. В этих случаях независимо от причины, вызывающей острый стеноз гортани, клиническая картина его однотипна и обусловлена степенью сужения дыхательных путей.

Резко выраженное отрицательное давление в средостении при напряженном вдохе и нарастающее кислородное голодание вызывают симптомокомплекс, который заключается в появлении шумного дыхания, изменении ритма дыхания, западении надключичных ямок и втяжении межреберных промежутков, вынужденном положении больного с запрокинутой головой, опущении гортани при вдохе и подъеме при выдохе.

Круп (острый обструктивный ларингит) у детей в возрасте от 1 до 5 лет является частой причиной ОК. Круп характеризуется инспираторным стридором, грубым лающим кашлем и осиплостью [11]. Этиология крупа чаще вирусная (парагрипп), заболеваемость увеличивается в осенний период. В большинстве случаев круп имеет самолимитирующее течение, у 1–2 % детей требуется госпитализация и искусственная вентиляция легких. При крупе хороший терапевтический эффект наблюдается при раннем применении ингаляционных глюкокортикостероидов.

Бронхит или трахеобронхит у детей, как и у взрослых, представляет собой синдром, включающий поражение нижних дыхательных путей, в которых наблюдается кратковременная гиперреактивность бронхов. Основным симптомом при этом заболевании является продуктивный кашель, вызываемый чаще всего вирусными агентами. При трахеите кашель громкий, глубокий, сопровождается выраженной болезненностью за грудиной, при бронхите — грудной, громкий, начинается с повышения температуры, безболезненный, сопровождается обильным выделением слизистой мокроты.

Эпидемии бронхиолита у детей младенческого и раннего возраста, как правило, происходят зимой и весной, когда респираторно-синцитиальный вирус наиболее распространен. Кашель при бронхиолите частый, влажный. Основным симптомом бронхиолита является тяжелая дыхательная недостаточность, при этом кашель и свистящее дыхание являются ранними симптомами заболевания [11].

Внебольничная пневмония. Кашель при внебольничной пневмонии глубокий, влажный, с выделением мокроты, возможна болезненность (при плевропневмонии) в реберной области, сбоку или сзади, провоцируется глубоким вздохом, уменьшается при положении больного на больном боку.

Подозрение на пневмонию должно возникать при наличии у больного лихорадки в сочетании с жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и / или боли в грудной клетке. Больные, переносящие пневмонию, часто жалуются на немотивированную слабость, утомляемость, сильное потоотделение по ночам [27].

При физикальном исследовании классическими объективными признаками пневмонии являются укорочение (тупость) перкуторного звука над участком воспаления легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания. Примерно у 20 % больных объективные признаки внебольничной пневмонии могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе.

Плеврит. Как правило, в случае плеврита кашель сопутствует сухому плевриту — без выделения мокроты и очень болезненному; сухой плеврит усиливается при глубоком вдохе, при нарастании плеврального выпота может перейти в одышку.

Основным дифференциально-диагностическим симптомом является боль в грудной клетке, усиливающаяся при дыхании. Боли в грудной клетке и одышка вначале отмечаются при незначительной физической нагрузке, затем и в покое; ощущение тяжести в грудной клетке на стороне поражения; сухой кашель*. При сухом фибринозном плеврите отмечается боль в грудной клетке на стороне поражения, которая усиливается при дыхании, кашле, при наклоне в противоположную сторону, снижается при иммобилизации грудной клетки.

Дополнительная информация больного может быть получена при осмотре: в случае сухого фибринозного плеврита отмечается отставание грудной клетки при дыхании. Наличие асимметрии грудной клетки с увеличением в объеме пораженной стороны (характерно для экссудативного плеврита), при этом межреберные промежутки могут быть увеличены, что придает сглаженность грудной клетке на стороне поражения. Больной, принимая вынужденное положение, старается лежать на больном боку, уменьшая тем самым неблагоприятные последствия давления выпота на легкое и средостение. При очень больших выпотах больные принимают полусидячее положение.

Аскарридоз. Для клинической картины ранней фазы инвазии особенно характерно поражение легких (синдром Леффлера). Появляющийся кашель чаще сухой, реже — с отделением скудной мокроты и примесью крови. Иногда кашель может иметь астматическую окраску, быть удушающим по своему характеру. Дополнительно могут выявляться одышка и боли в груди, особенно сильные при возникновении плеврита, выслушивается большое количество разнообразных хрипов, однако притупление перкуторного звука выявляется сравнительно редко. При повторной рентгенографии легких отмечаются множественные «летучие инфильтраты» Леффлера,

которые быстро меняют конфигурацию, и, исчезая в одном месте, появляются в другом [28].

Заключение

ОК у детей и взрослых остается актуальной диагностической проблемой на уровне как амбулаторного, так и стационарного звена. При этом в первую очередь следует дать ответ на вопрос о продолжительности кашля у больного — именно этим критерием будет определяться дальнейший диагностический поиск. В данном аспекте особенность диагностики ОК состоит в том, что любой подострый или хронический кашель когда-то был острым по продолжительности. Поэтому нельзя ограничиваться лишь указанными причинами, т. к. существует вероятность, что ОК является дебютом хронического заболевания, например, кашлевого варианта БА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. Кашель: Руководство для врачей общей практики (семейных врачей). Пересмотр 2015 г. Доступно на: <http://democenter.compilesoft.ru/clinrecalg6/Files/recomend/ВОП22.PDF>
2. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (11.1): 7–17.
3. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (10): 720–727.
4. Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2014; 12 (9): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
5. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C. et al. Anatomy and Neurophysiology of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2014; 146 (6): 1633–1648. DOI: 10.1378/chest.14-1481.
6. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (12): 85–91. DOI: 10.17116/terarkh.2014861285-91.
7. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018; 153 (1): 196–209. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
8. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006; 61 (Suppl. 1): i1–24. DOI: 10.1136/thx.2006.065144.
9. Синопальников А.И., Клячкина И.Л., ред. Кашель: Карманные рекомендации. М.: Ремедиум; 2013.
10. Worrall G. Acute cough in children. *Can. Fam. Physician*. 2011; 57 (3): 315–318.
11. Hay A.D., Schroeder K., Fahey T. Acute cough in children. *Br. Med. J.* 2004; 328 (7447): 1062. DOI: 10.1136/bmj.328.7447.1062.
12. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M. et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*.

* Хортиева С.С., Коренская Е.Г. Плевриты: Учебное пособие. Волгоград: ВолГМУ; 2012.

- 1998; 114 (Suppl. 2): 133S–181S. DOI: 10.1378/chest.114.2_Supplement.133S.
13. Widdicombe J., Kamath S. Acute cough in the elderly: aetiology, diagnosis and therapy. *Drugs Aging*. 2004; 21 (4): 243–258.
14. Irwin R., Madison J. The diagnosis and treatment of cough. *N. Eng. J. Med.* 2000; 343 (23): 1715–1721. DOI: 10.1056/NEJM200012073432308.
15. West J.V. Acute upper airway infections. *Br. Med. Bull.* 2002; 61: 215–230.
16. Monto A.S. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23 (Suppl. 1): S58–64. DOI: 10.1097/01.inf.0000108193.91607.34.
17. Pirila P., Sovijarvi A.R. Objective assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (11): 1949–1956.
18. Ostapchuk M., Roberts D.M., Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am. Fam. Physician.* 2004; 70 (5): 899–908.
19. Margolis P., Gadomski A. Does this infant have pneumonia? *JAMA*. 1998; 279 (4): 308–313. DOI: 10.1001/jama.279.4.308.
20. Holzinger F., Beck S., Dini L. et al. The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014; 111 (20): 356–362. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0356.
21. Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Boston: Butterworths; 1990.
22. Margolis P., Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA*. 1998; 279 (4): 308–313. DOI: 10.1001/jama.279.4.308.
23. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
24. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (Suppl. 1): S260–S283. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
25. Шиленкова В.В. Кашель с позиции отоларинголога. *Медицинский совет*. 2015; (15): 84–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-15-84-88.
26. Бербом Х. Болезни уха, горла и носа. М.: МЕДпресс-информ; 2012.
27. Pneumonia in adults: diagnosis and management. NICE; 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/chapter/1-Recommendations>
28. Dold C., Holland C.V. Ascaris and ascariasis. *Microb. Infect.* 2011; 13 (7): 632–637. DOI: 10.1016/j.micinf.2010.09.012.
29. Zaytsev A.A., Okovityy S.V. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (12): 85–91. DOI: 10.17116/terarkh2014861285-91 (in Russian).
30. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018; 153 (1): 196–209. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
31. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006; 61 (Suppl. 1): i1–24. DOI: 10.1136/thx.2006.065144.
32. Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L., eds. Cough: Pocket Guidelines. Moscow: Remedium; 2013 (in Russian).
33. Worrall G. Acute cough in children. *Can. Fam. Physician.* 2011; 57 (3): 315–318.
34. Hay A.D., Schroeder K., Fahey T. Acute cough in children. *Br. Med. J.* 2004; 328 (7447): 1062. DOI: 10.1136/bmj.328.7447.1062.
35. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M. et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998; 114 (Suppl. 2): 133S–181S. DOI: 10.1378/chest.114.2_Supplement.133S.
36. Widdicombe J., Kamath S. Acute cough in the elderly: aetiology, diagnosis and therapy. *Drugs Aging*. 2004; 21 (4): 243–258.
37. Irwin R., Madison J. The diagnosis and treatment of cough. *N. Eng. J. Med.* 2000; 343 (23): 1715–1721. DOI: 10.1056/NEJM200012073432308.
38. West J.V. Acute upper airway infections. *Br. Med. Bull.* 2002; 61: 215–230.
39. Monto A.S. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23 (Suppl. 1): S58–64. DOI: 10.1097/01.inf.0000108193.91607.34.
40. Pirila P., Sovijarvi A.R. Objective assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (11): 1949–1956.
41. Ostapchuk M., Roberts D.M., Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am. Fam. Physician.* 2004; 70 (5): 899–908.
42. Margolis P., Gadomski A. Does this infant have pneumonia? *JAMA*. 1998; 279 (4): 308–313. DOI: 10.1001/jama.279.4.308.
43. Holzinger F., Beck S., Dini L. et al. The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014; 111 (20): 356–362. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0356.
44. Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Boston: Butterworths; 1990.
45. Margolis P., Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA*. 1998; 279 (4): 308–313. DOI: 10.1001/jama.279.4.308.
46. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
47. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (Suppl. 1): S260–S283. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
48. Шиленкова В.В. Кашель с позиции отоларинголога. *Медицинский совет*. 2015; (15): 84–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-15-84-88.
49. Бербом Х. Болезни уха, горла и носа. М.: МЕДпресс-информ; 2012.
50. Pneumonia in adults: diagnosis and management. NICE; 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/chapter/1-Recommendations>
51. Dold C., Holland C.V. Ascaris and ascariasis. *Microb. Infect.* 2011; 13 (7): 632–637. DOI: 10.1016/j.micinf.2010.09.012.

Поступила 23.03.18

References

1. Association of General Practitioners (Family Physicians) of Russian Federation. Cough: A Handbook for General Practitioners (Family Physicians). Update 2015. Available at: http://democenter.compilesoft.ru/clinrecalg6/Files/recomend/VO_P22.PDF (in Russian).
2. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Udal'tsova E.V. Differential diagnosis of subacute and chronic cough in children. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (11.1): 7–17 (in Russian).
3. Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L. Cough. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (10): 720–727 (in Russian).
4. Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 12 (9): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
5. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C. et al. Anatomy and Neurophysiology of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2014; 146 (6): 1633–1648. DOI: 10.1378/chest.14-1481.
6. Zaytsev A.A., Okovityy S.V. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (12): 85–91. DOI: 10.17116/terarkh2014861285-91 (in Russian).
7. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018; 153 (1): 196–209. DOI: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
8. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006; 61 (Suppl. 1): i1–24. DOI: 10.1136/thx.2006.065144.
9. Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L., eds. Cough: Pocket Guidelines. Moscow: Remedium; 2013 (in Russian).
10. Worrall G. Acute cough in children. *Can. Fam. Physician.* 2011; 57 (3): 315–318.
11. Hay A.D., Schroeder K., Fahey T. Acute cough in children. *Br. Med. J.* 2004; 328 (7447): 1062. DOI: 10.1136/bmj.328.7447.1062.
12. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M. et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998; 114 (Suppl. 2): 133S–181S. DOI: 10.1378/chest.114.2_Supplement.133S.
13. Widdicombe J., Kamath S. Acute cough in the elderly: aetiology, diagnosis and therapy. *Drugs Aging*. 2004; 21 (4): 243–258.
14. Irwin R., Madison J. The diagnosis and treatment of cough. *N. Eng. J. Med.* 2000; 343 (23): 1715–1721. DOI: 10.1056/NEJM200012073432308.
15. West J.V. Acute upper airway infections. *Br. Med. Bull.* 2002; 61: 215–230.
16. Monto A.S. Occurrence of respiratory virus: time, place and person. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23 (Suppl. 1): S58–64. DOI: 10.1097/01.inf.0000108193.91607.34.
17. Pirila P., Sovijarvi A.R. Objective assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (11): 1949–1956.
18. Ostapchuk M., Roberts D.M., Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am. Fam. Physician.* 2004; 70 (5): 899–908.
19. Margolis P., Gadomski A. Does this infant have pneumonia? *JAMA*. 1998; 279 (4): 308–313. DOI: 10.1001/jama.279.4.308.
20. Holzinger F., Beck S., Dini L. et al. The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014; 111 (20): 356–362. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0356.
21. Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Boston: Butterworths; 1990.
22. Margolis P., Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA*. 1998; 279 (4): 308–313. DOI: 10.1001/jama.279.4.308.
23. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011 (in Russian).
24. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129 (Suppl. 1): S260–S283. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
25. Shilenkova V.V. Cough from an otolaryngologist's point of view. *Meditsinskiy sovet*. 2015; (15): 84–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-15-84-88 (in Russian).
26. Berbon H. Ear, Nose and Throat Disease. Moscow: MEDpress-inform; 2012 (in Russian).
27. Pneumonia in adults: diagnosis and management. NICE; 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/chapter/1-Recommendations>
28. Dold C., Holland C.V. Ascaris and ascariasis. *Microb. Infect.* 2011; 13 (7): 632–637. DOI: 10.1016/j.micinf.2010.09.012.

Received March 23, 2018

Обострение идиопатического легочного фиброза

С.Н.Авдеев^{1,2}

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

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Резюме

Обострение идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) определяется как острое, клинически значимое респираторное ухудшение, обычно развивающееся в сроки < 1 мес., характеризующееся при проведении компьютерной томографии высокого разрешения новыми изменениями, такими как диффузные двусторонние изменения по типу матового стекла и / или консолидаты, а также отсутствием других явных клинических причин ухудшения — перегрузка объемом, сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и т. п. Обострения ИЛФ подразделяются на «вызванные», т. е. имеющие причины (например, инфекции, хирургические операции, лекарственная токсичность и др.), и идиопатические обострения — случаи, где причину установить не удается. По результатам рандомизированных исследований 1-годичная заболеваемость обострением ИЛФ составляет около 8 %, а по результатам ретроспективных исследований — 19 %. Важным фактором риска развития обострений ИЛФ являются тяжелые формы ИЛФ. Внутригоспитальная летальность при обострении ИЛФ составляет > 50 %, а средняя выживаемость больных после обострения ИЛФ — 1–4 мес. В настоящее время методы терапии, эффективность которых была бы доказана при обострении ИЛФ, отсутствуют. В реальной клинической практике пациентам с обострением ИЛФ чаще всего назначаются глюкокортикостероиды в высоких дозах и антибактериальные препараты. Риск развития обострений уменьшается при назначении антифибротической терапии, а при терапии нинтеданибом число подтвержденных / подозреваемых обострений ИЛФ снижается на 68 %. Отмечается необходимость дальнейшего изучения потенциальных методов профилактики и терапии обострений ИЛФ в клинических исследованиях.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, обострение, прогноз, антифибротическая терапия.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Обострение идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 469–482. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-469-482

Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Sergey N. Avdeev^{1,2}

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

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Abstract

Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (AE-IPF) is defined as an acute clinically significant respiratory deterioration characterized by evidence of new, widespread alveolar abnormalities, such as diffuse bilateral ground-glass opacification and/or consolidation, and the absence of other obvious clinical causes like fluid overload, left heart failure, or pulmonary embolism, etc. AE-IPF is subcategorized as “triggered” (where specific causes are identified, for example, infections, surgery procedures, drug toxicity, etc.) or “idiopathic” (where no specific causes are identified). In randomized trials, the annual incidence of AE-IPF is about 8%, in retrospective studies it reaches 19%. Severe forms of IPF are an important risk factor for the development of AE-IPF. In-hospital mortality from AE-IPF is more than 50%, and the average survival of patients with AE-IPF is 1–4 months. Currently, there remain no proven, effective therapies for AE-IPF. In real clinical practice patients with AE-IPF still receive high doses of systemic corticosteroids and antibiotics. Antifibrotic therapy can reduce the risk of exacerbations; it has been shown that therapy with nintedanib leads to a reduction in the number of confirmed/suspected AE-IPF by 68%. It is necessary to further study the potential methods of prevention and therapy of AE-IPF in future clinical trials.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, exacerbation, prognosis, antifibrotic therapy.

For citation: Avdeev S.N. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 469–482 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-469-482

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является хроническим, неуклонно прогрессирующим заболеванием легких неизвестной этиологии [1–3]. Прогноз заболевания весьма негативный: по данным крупных эпидемиологических исследований,

средняя выживаемость больных ИЛФ составляет около 3 лет, а 5-летняя выживаемость — около 30 % [4, 5]. Наиболее частой причиной смерти больных ИЛФ является прогрессирующая дыхательная недостаточность [6, 7]. Несмотря на относительно

постепенное прогрессирование ИЛФ, течение заболевания может осложняться остро возникающими эпизодами ухудшения симптомов; данные острые эпизоды предложено обозначать как обострение ИЛФ [8–12]. Впервые на проблему развития обострений при ИЛФ обратили внимание японские врачи [8], впоследствии это осложнение ИЛФ описано в работах клиницистов из Европы и США [10, 11].

Определение

В 2007 г. представлены первые согласованные критерии обострения ИЛФ [11], пересмотренные международной рабочей группой (2016) (см. таблицу) [13]. В новом документе обострение ИЛФ определяется как острое, клинически значимое респираторное ухудшение, обычно развивающееся в сроки < 1 мес., характеризующееся новыми признаками при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), такими как диффузные, двусторонние изменения по типу матового стекла и / или консолидаты, а также отсутствием других явных клинических причин ухудшения, таких как перегрузка объемом, сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) и др. [13].

Это более широкое определение и основано на критериях, которые доступны для реальной клинической практики. В противоположность предыдущему определению, предложено подразделять обострения ИЛФ на «вызванные», т. е. имеющие причины (например, инфекции, хирургические операции или другие процедуры, лекарственная токсичность) и идиопатические обострения, т. е. случаи, когда причину установить не удастся [13].

Клиницисты, ведущие пациентов с обострением ИЛФ, должны тщательно изучить возможные экстрапаренхиматозные (внелегочные) причины ухудшения заболевания (такие как ТЭЛА, пневмоторакс, плевральный выпот) и попытаться выявить рентгенологические (новые билатеральные инфильтраты

Таблица

Определение и критерии диагностики обострения идиопатического легочного фиброза [11]

Table

Definition and diagnostic criteria of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [11]

Определение обострения ИЛФ
Острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся новыми, распространенными альвеолярными нарушениями
Диагностические критерии обострения ИЛФ
- установленный ранее или конкурентный диагноз ИЛФ - типично острое ухудшение или развитие одышки, развивающееся в сроки < 1 мес. - новые билатеральные инфильтраты по типу матового стекла и / или консолидации на фоне картины обычной интерстициальной пневмонии при проведении КТВР - ухудшения не могут быть полностью объяснены сердечной недостаточностью или перегрузкой объемом

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.



Рис. 1. Модифицированная концептуальная структура для диагностики обострения идиопатического легочного фиброза [13]

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; СН – сердечная недостаточность; ЛС – лекарственные средства.

Figure 1. Modified conceptual structure of diagnosis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [13]

по типу матового стекла / консолидации) или гистологические (свидетельства острого повреждения легких на фоне картины обычной интерстициальной пневмонии) признаки, при помощи которых диагноз «обострение ИЛФ» подтверждается (рис. 1). Основным методом в диагностической программе обострений ИЛФ является КТВР грудной клетки, которая должна быть проведена у всех пациентов (при условии обеспечения всех требований к безопасности процедуры).

Пересмотренное определение обострения ИЛФ является более практичным и позволяет рассматривать его как более широкую гамму острых проблем при ИЛФ. В том случае, когда речь идет об остром событии с неясной причиной и все перечисленные критерии обострения отсутствуют, используется термин «возможное обострение ИЛФ» [13]. Например, такая ситуация возможна, если изменения по типу матового стекла присутствуют только с одной стороны, либо КТВР вообще отсутствует [11].

Клиническая картина и диагностические исследования

Клинически обострение ИЛФ представляет собой быстрое ухудшение респираторных симптомов, в частности нарастание одышки в сроки < 1 мес. [11, 13]. К дополнительным признакам можно отнести кашель, повышение продукции мокроты, лихорадку и гриппоподобные симптомы [10, 12, 14, 15]. Нередко требуется госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для проведе-

ния респираторной поддержки [11], т. к. во многих случаях при поступлении отмечается тяжелая гипоксемия. При обострении ИЛФ характерны показатели соотношения парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) и фракции кислорода на вдохе (FiO_2) < 225 мм рт. ст. или снижение $PaO_2 \geq 10$ мм рт. ст. [11].

Достоверный диагноз обострения ИЛФ по-прежнему является сложной клинической проблемой. Для подтверждения обострения ИЛФ необходимо проведение достаточно большого объема диагностических исследований и исключения многих состояний, таких как инфаркт миокарда, ТЭЛА, перегрузка объемом и т. п. (см. рис. 1). Необходимым исследованием при обострении ИЛФ является КТВР. Наиболее важными находками КТВР являются новые двусторонние альвеолярные изменения по типу матового стекла и, возможно, консолидаты (рис. 2) [16–19]. Данные изменения могут располагаться периферически, мультифокально и диффузно, 2 последних паттерна ассоциированы с гистологическими изменениями в виде диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) [20, 21]. В нескольких исследованиях показано, что степень вовлечения легочной паренхимы по данным КТВР связано с клиническими исходами обострения ИЛФ [17–19]. Распределение свежих паренхиматозных затемнений может иметь прогностическое значение: в исследовании *M. Akira et al.* летальность больных с диффузными паренхиматозными затемнениями составила 100 %, с мультифокальными затемнениями — 50 %, с периферическими затемнениями — 17 % [16].

Даже если у пациента КТВР до обострения не проводилась, наличие в период ухудшения заболевания на КТВР таких изменений, как двусторонние поля «матового стекла» и / или консолидаты на фоне паттерна обычной интерстициальной пневмонии вполне достаточно для подтверждения обострения ИЛФ [13]. Термин «возможное обострение ИЛФ» должно использоваться при наличии только односторонних изменений по типу матового стекла [11].

При обострении ИЛФ чаще всего гистологически присутствуют изменения в виде ДАП [9, 20–22], в то же время альтернативными находками могут быть организуемая пневмония, альвеолярные геморрагии и неспецифические воспалительные изменения [11, 23, 24]. На ранних этапах острое повреждение легких характеризуется интерстициальным отеком и формированием гиалиновых мембран [13].

Также в биоптатах легочной ткани при обострении ИЛФ могут быть обнаружены гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа и миофибробластические фокусы [10].

У пациентов с обострением ИЛФ обычно выявляются увеличение концентрации маркеров системного воспаления, такие как повышение уровня лейкоцитов в периферической крови, С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), скорости оседания эритроцитов [12, 15, 24]. К другим биомаркерам, уровень которых значительно повышается во время обострения ИЛФ, относятся маркеры *Krebs von den Lungen-6* (KL-6) и протеин сурфактанта D [25]. Высокие концентрации KL-6 в стабильный период ИЛФ могут быть предиктором развития обострений как ИЛФ, так и комбинации легочного фиброза и эмфиземы [26, 27].

Какое значение имеет фибробронхоскопия (ФБС) среди методов диагностики по поводу обострения ИЛФ? В ряде центров во время обострения ИЛФ ФБС выполняется на рутинной основе с целью проведения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и исключения возможных инфекционных причин обострения. Однако доказательная база данного метода в способности улучшить исходы обострений при крайне тяжелом состоянии пациентов с ИЛФ практически отсутствует. По результатам недавнего исследования, в котором проанализированы 119 процедур ФБС, выполненных у больных ИЛФ с острой дыхательной недостаточностью ($n = 106$), причины ухудшения были найдены лишь в 16 (13 %) из 119 случаев [28]. Более того, установлена практически одинаковая летальность среди пациентов, у которых проводилась или не проводилась ФБС [28]. Таким образом, в настоящее время нет оснований для обязательного проведения ФБС во время обострения ИЛФ.

Несмотря на то, что БАЛ не является стандартной диагностической процедурой во время обострения ИЛФ, в исследованиях [14, 21] показано, что для данного состояния характерен нейтрофильный профиль БАЛ. Более редкими находками при проведении БАЛ в случае обострения ИЛФ могут быть повышенное число лимфоцитов [24, 29] и реактивная гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа [29]. Таким образом, БАЛ все еще является предметом исследований в плане изучения патогенеза обострений ИЛФ и выявления возможных прогностических факторов.

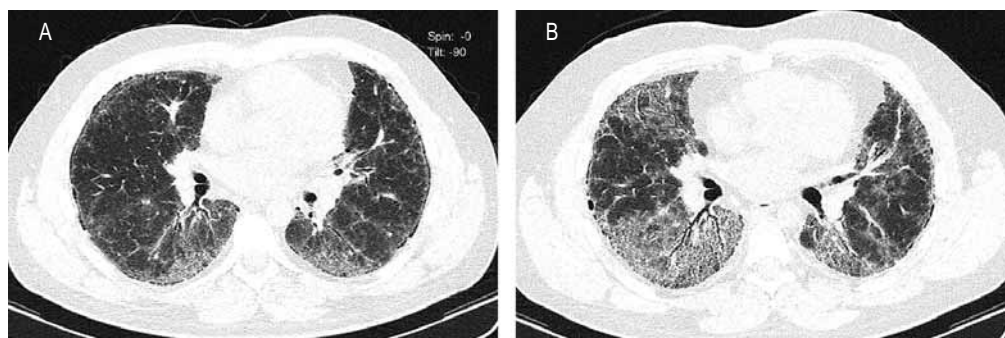


Рис. 2. Картина обострения идиопатического легочного фиброза во время развития обострения по результатам компьютерной томографии высокого разрешения:

А — исходно; В — через 10 мес.
Figure 2. High resolution CT scans of a patient with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; A: at baseline; B: in 10 months

Эпидемиология

Обострение ИЛФ может возникнуть на любой стадии заболевания и иногда является первым проявлением ИЛФ [11, 14, 21]. Точная частота обострений ИЛФ неизвестна, и, безусловно, зависит от используемых определений обострения и градации тяжести заболевания [13, 30]. Влияние определений на статистику обострений было изучено в *post-hoc*-анализе исследования STER-IPF, где заболеваемость «подтвержденным» обострением ИЛФ составила 40 на 1 000 пациентов в год, а совокупная заболеваемость «подтвержденным» и «возможным» обострением — 200 на 1 000 пациентов в год [31]. В метаанализе 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) средняя заболеваемость обострениями ИЛФ составила 41 на 1 000 пациентов в год [32]. В исследованиях INPULSIS I и II годовичная заболеваемость обострением ИЛФ в группе плацебо составила 7,6 % [33]. По сравнению с РКИ, в ретроспективных исследованиях заболеваемость обострениями ИЛФ еще выше и достигает 19,1 % у пациентов с далекозашедшими стадиями ИЛФ [14, 15, 34, 35]. В ретроспективном анализе исследований из США и Японии заболеваемость обострениями ИЛФ составила 52 на 1 000 пациентов в год [35, 36]. По сравнению с другими интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) у пациентов с ИЛФ отмечается наиболее высокий риск развития обострений [37–40]. Возможно, предрасполагающим фактором к развитию обострений ИЛФ является этническая принадлежность — впервые данное состояние было описано у жителей Японии и Кореи, большинство сообщений об обострениях ИЛФ также происходят из стран Юго-Восточной Азии [8, 15, 16, 34]. Однако в 2 РКИ не удалось подтвердить различий по частоте развития обострений между жителями разных регионов мира [33, 41, 42].

Этиология и патогенез

Начало и развитие обострений ИЛФ непредсказуемы; до настоящего времени все еще неясно, что является причиной обострений — внутренний фактор, вызывающий прогрессирование фонового заболевания, или внешний (инфекция, аспирация, ТЭЛА, механический стресс), или все вместе [12–15]. Наиболее вероятно, что условия внешней среды и генетические факторы, взаимодействуя между собой, приводят к развитию обострений только у больных ИЛФ определенных групп [11]. Проводя параллели между обострением ИЛФ и острым респираторным дистресс-синдромом, можно сказать, что легкие пациента с ИЛФ являются более уязвимыми при действии внутренних и внешних триггеров [13]. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению причин и потенциальных биомаркеров обострений ИЛФ.

Повреждение эпителия. Во время обострения ИЛФ причиной повышенной продукции фибрина и ремоделирования может быть повреждение альвеолярно-

го эпителия и потеря целостности эпителиальных клеток [11, 43]. Морфологически это отражается развитием нейтрофилии БАЛ и гистопатологическими изменениями в виде ДАП [12]. Нейтрофильное воспаление регулируется α -дефензинами, уровень которых значительно повышен при обострении ИЛФ [44, 45]. α -Дефензины принадлежат к семейству антимикробных и цитотоксичных пептидов, содержащихся в нейтрофилах млекопитающих [46, 47]. В пользу гипотезы эпителиального повреждения и пролиферации во время обострения ИЛФ свидетельствуют результаты исследования экспрессии генов, по результатам которого выявлена повышенная экспрессия циклина A2 и α -дефензина вместе с распространенным апоптозом клеток легких у пациентов с обострением ИЛФ по сравнению со стабильным течением ИЛФ и здоровым контролем [44]. Более того, уровень α -дефензинов в периферической крови при обострении ИЛФ был значительно повышен, что говорит о потенциальной роли данной молекулы как биомаркера обострения ИЛФ [44]. К другому потенциальному биомаркеру обострения ИЛФ можно отнести фиброциты периферической крови — их уровень повышен при ИЛФ, и наиболее значимо — при обострении данного заболевания [48]. Фиброциты — клетки, позитивные к CD45 и коллагену-1, происходят из мезенхимальных клеток-предшественников, которые могут мигрировать в область повреждения и дифференцироваться до фибробластоподобных клеток, играющих роль в заживлении раневой поверхности, регенерации ткани и развитии легочного фиброза [49, 50]. У больных ИЛФ с уровнем фиброцитов > 5 % от общего числа лейкоцитов отмечается существенно худший прогноз по сравнению с таковым при уровне фиброцитов < 5 % [48].

Другая теория обострения ИЛФ включает вовлечение альтернативной, т. н. M2-активации макрофагов. M2-макрофаги играют важную роль в опухолевой прогрессии и заживлении ран [51], а также в патогенезе различных ИЗЛ [52–54]. Показано, что при обострении ИЛФ в жидкости БАЛ значительно повышены концентрации провоспалительных хемокинов CXCL1 и интерлейкина-8 (продуцируемых классически активированными макрофагами) и противовоспалительных хемокинов (CCL2, CCL17, CCL18, CCL22 и интерлейкина-1ra (продуцируемых M2-активированными макрофагами) [52]. Высокие концентрации CCL18 в БАЛ при стабильном течении ИЛФ с высокой вероятностью предсказывают развитие обострений ИЛФ в будущем [52].

Инфекция. Все больше становится данных о том, что в процесс развития обострений ИЛФ могут быть вовлечены инфекционные факторы — как вирусные, так и бактериальные. Наличие вирусов у некоторых пациентов с обострением ИЛФ выявляется при помощи чувствительных методов, таких как полимеразная цепная реакция [53–55]. Кроме того, недавно были выявлены значительные изменения респираторного микробиома, при этом продемонстрирована повышенная бактериальная нагрузка в БАЛ у лиц

с обострением ИЛФ [56]. К таким выраженным изменениям относятся повышение уровня *Campylobacter spp.* и *Stenotrophomonas spp.*, а также снижение *Veillonella spp.* по сравнению со стабильной фазой ИЛФ [56]. Инфекционная гипотеза обострений ИЛФ поддерживается также фактом того, что обострения чаще всего развиваются в зимнее время (между декабром и маем) [57]; в большинстве исследований показано, что при иммуносупрессивной терапии повышается риск развития обострений ИЛФ [31, 58].

Микроаспирация. Микроаспирация также может рассматриваться как триггер обострений ИЛФ [13]. По результатам *post-hoc*-анализа 3 плацебо-контролируемых исследований отмечено, ни у одного из пациентов с развитием обострения ИЛФ не проводилась антирефлюксная терапия [59]. Более того, в период обострений ИЛФ уровни пепсина в БАЛ значительно выше по сравнению со стабильной фазой, что может быть свидетельством роли микроаспирации в этиологии обострений ИЛФ [60].

Хирургические вмешательства. Хирургическая биопсия легких и другие вмешательства являются другим важным фактором риска обострений ИЛФ. В среднем частота развития обострений ИЛФ после хирургической биопсии легких составляет около 2,5 % [37–40], в то же время после резекции легких по поводу рака у больных с сопутствующим ИЛФ частота развития обострений ИЛФ значительно выше — от 3 до 32 % [61–63]. Низкие показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ) являются дополнительными факторами риска обострений у лиц, подвергающимся хирургическим процедурам [40, 64]. Кроме хирургических операций на легких, факторами риска обострений могут быть и большие нелегочные хирургические вмешательства; так, по данным исследований [65, 66], проведенных в Южной Корее, риск развития обострений после нелегочных хирургических операций составлял 3,3 %. Развитие обострений ИЛФ также описано и после проведения БАЛ [67, 68]. Кроме того, уже появились единичные сообщения, в которых описано развитие обострений ИЛФ даже после проведения трансбронхиальной криобиопсии легких [69, 70].

Факторы риска

Тяжелые или далекозашедшие формы ИЛФ являются важным фактором риска развития обострений ИЛФ, в связи с чем наиболее стабильным фактором риска обострений ИЛФ являются низкие значения ФЖЕЛ [15, 25, 31, 34]. К другим известным факторам риска относятся недавнее снижение ФЖЕЛ [34, 36], низкие значения ДСЛ [31] и 6-минутного шагового теста [31], снижение уровня оксигенации [31, 36], выраженная одышка [3, 34] и наличие в анамнезе обострений ИЛФ [35].

M. Selman et al. (2007) предложено подразделять течение ИЛФ на «быстрое» и «медленное» прогрес-

сирование в зависимости от длительности симптомов до момента постановки клинического диагноза [71]. И хотя данное исследование посвящено не обострениям ИЛФ, можно провести некоторые параллели между быстрым прогрессированием и обострениями — например, при «быстром» прогрессировании скорость миграции фибробластов оказалась существенно выше [71].

Достаточно убедительно показана зависимость между недавним снижением ФЖЕЛ и повышенным риском развития обострений ИЛФ [34, 36], поэтому больший интерес представляет изучение вариабельности ФЖЕЛ. Ежедневная оценка спирометрии в домашних условиях является обещающим методом для мониторинга клинического течения ИЛФ и раннего выявления его обострений [72].

Дополнительными факторами риска обострений ИЛФ являются легочная гипертензия [73], ишемическая болезнь сердца [31], высокий индекс массы тела [34], экспозиция к высоким уровням озона и диоксида азота в атмосфере [35]. В некоторых исследованиях повышенная предрасположенность к обострениям ИЛФ отмечена у бывших курильщиков [74], но эти данные не подтвердились в других исследованиях [15, 75].

В ретроспективном исследовании, посвященном пациентам с ИЛФ и раком легкого, выявлено, что при проведении химиотерапии у 22 % пациентов развиваются обострения ИЛФ [76]. По данным этой работы, наиболее безопасной опцией химиотерапии оказалась схема тегафур—гимерацил—отерацил калия (S-1) и этопозид. Более того, описан клинический случай развития обострения ИЛФ у больного раком легкого и субклиническим течением ИЛФ после гипофракционированной стереотаксической радиотерапии [77].

Прогноз

Обострение ИЛФ является жизнеугрожающим событием, летальность при этом достаточно высока. Предполагается, на обострения приходится 35–46 % всех причин смерти от ИЛФ [34, 78, 79]. По данным большинства исследований, внутригоспитальная летальность при обострении ИЛФ составляет > 50 % [14, 15, 17, 18, 78], а средняя выживаемость больных после обострения колеблется от 1 до 4 мес. [15, 57, 75]. Летальность пациентов ИЛФ через 1 мес. после начала обострения составляет 37–53 % [35, 80], а через 3 мес. — 64–74 % [17, 80]. Высока также летальность (34–83 %) при обострении других ИЗЛ [81–83], а при обострении гиперчувствительного пневмонита она достигает 75–100 % [84, 85].

Неблагоприятными прогностическими факторами при обострении ИЛФ являются исходно низкие функциональные показатели (ФЖЕЛ и ДСЛ), а также показатели газообмена [15, 34, 57]. Более высокий индекс фиброза по данным КТВР также является фактором негативного прогноза при обострении ИЛФ [17–19]. С другой стороны, доля лимфоцитов в жидкости БАЛ > 15 % предполагает более

благоприятный исход при обострении ИЛФ [29]. Предсказать прогноз при обострении ИЛФ позволяют также некоторые биомаркеры периферической крови — ЛДГ [17, 57], СРБ [15], KL-6 [17], циркулирующие фиброциты [48] и анти-HSP70 аутоантитела [85]. Относительно недавно *T.Kishaba et al.* предложена классификация тяжести обострения ИЛФ, в которую включены некоторые из этих прогностических факторов [17].

Экономическое бремя, связанное с обострениями ИЛФ, также очень велико [86, 87], т. к. многие пациенты очень длительное время находятся в стационарах, в т. ч. ОРИТ, и потребляют значительные ресурсы здравоохранения. По данным *Spanish National Health System*, средняя стоимость 1 обострения ИЛФ составляет 11 666 евро [86]. В другом исследовании, проведенном в США, были получены очень похожие результаты — стоимость 1 обострения ИЛФ составила 14 731 доллар США [87]. Все эти данные демонстрируют высокое персональное и социальное значение обострений ИЛФ и потребность в дополнительных исследованиях по изучению методов их профилактики и лечения.

Лечение

В настоящее время приходится констатировать, что методы терапии обострений ИЛФ, эффективность которых была бы доказана в РКИ, отсутствуют. В реальной клинической практике пациентам с обострением ИЛФ чаще всего назначаются высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) и антибактериальные препараты (АБП) [11, 13, 15, 83]. В международных руководствах, посвященных ИЛФ, даются т. н. «слабые» рекомендации по использованию ГКС во время обострений ИЛФ, т. к. вся доказательная база основана лишь на отдельных клинических случаях, а летальность при использовании такой терапии очень высока [1, 12].

В тех же руководствах говорится о том, что при обострении ИЛФ наибольшее значение имеют проведение поддерживающей терапии, включающей обеспечение кислородотерапии при развитии гипоксемии, а также паллиативная помощь [1, 12]. В отношении механической вентиляции легких при обострении ИЛФ существуют различные точки зрения [1, 12, 13]. С учетом того, что летальность среди больных ИЛФ, получающих механическую вентиляцию, превышает 90 %, в международных руководствах даются «слабые» рекомендации против использования механической вентиляции во время обострений ИЛФ [1]. Подчеркивается, что данное решение должно приниматься на персональной основе с участием врача, самого пациента и его семьи при индивидуальной поддерживающей терапии [1]. В ряде случаев механическая вентиляция легких или даже экстракорпоральная мембранная оксигенация могут быть использованы как «мостики» к трансплантации [1, 88]. В недавно опубликованном ретроспективном когортном исследовании показано, что летальность среди больных ИЛФ, получающих респираторную

поддержку, постепенно снижается, и на сегодняшний день составляет в среднем около 50 % [89].

К настоящему времени опубликовано несколько небольших исследований, посвященных медикаментозной терапии обострений ИЛФ. Так, в нерандомизированных исследованиях показано, что при обострении ИЛФ наиболее эффективно применение комбинации ГКС с такролимусом [75] или циклоспорином [90–92] по сравнению с монотерапией ГКС. К другим вмешательствам, продемонстрировавшим положительный эффект при обострении ИЛФ, можно отнести терапию ритуксимабом, внутривенным иммуноглобулином и плазмаферезом [93], гемоперфузию через колонку с полимиксином В [94–96] и терапию внутривенным тромбомодулином [97–100]. Однако все перечисленные исследования являлись открытыми наблюдательными, при их проведении использовались либо исторический контроль, либо контроль в виде отсутствия всякой терапии; кроме того, из данных исследований исключались наиболее тяжелые пациенты [13].

В РКИ [101] изучалась схема назначения АБП при обострении ИЛФ в соответствии с концентрацией прокальцитонина крови, однако различий между группами сравнения (контроль прокальцитонина или эмпирическая терапия) по таким исходам, как потребность в механической вентиляции или смертность, не получено.

В нескольких открытых исследованиях также изучались эффекты комбинированной терапии ГКС и иммуносупрессорами, например, таких как циклофосфамид, однако эффективность такой терапии также невысока [19, 102].

Среди работ, посвященных терапевтическим подходам при обострении ИЛФ, необходимо упомянуть исследование, посвященное подходу к лечению обострений ИЛФ без ГКС: при развитии обострения ИЛФ предшествующая иммуносупрессивная терапия немедленно прекращалась, и все пациенты получали только АБП широкого спектра и поддерживающую терапию [103]. Средняя выживаемость пациентов с обострением ИЛФ в данном исследовании составила 1,73 мес., или около 50 %. Интересно, что достоверно лучшая выживаемость после развития обострения ИЛФ была отмечена у тех больных, которые до развития эпизода обострения совсем не получали иммуносупрессивной терапии. Одногодичная выживаемость среди больных, никогда не леченных иммуносупрессорами, составила 65 %, а среди ранее получавших такую терапию — 17 %. К сожалению, в данном исследовании не изучалась эффективность высоких доз ГКС в период обострения. Тем не менее в данной работе подчеркиваются отсутствие доказательной базы терапии обострений ИЛФ и необходимость дальнейших исследований в этой области.

Профилактика

По результатам анализа 3 крупных РКИ продемонстрированы протективный эффект антирефлюксной

терапии (в основном ингибиторы протонной помпы) и уменьшение числа обострений ИЛФ [59].

Определенным протективным эффектом обладают и антифибротические препараты, хотя по-прежнему точные данные о том, следует ли прекращать или продолжать терапию нинтеданибом или пирфенидоном во время обострения ИЛФ, отсутствуют. В исследовании II фазы отмечено значительно меньше обострений у пациентов с ИЛФ, принимающих пирфенидон, по сравнению с плацебо [104]. В крупных РКИ III фазы ASCEND и CAPACITY, посвященных изучению эффективности пирфенидона при ИЛФ, обострения не являлись конечной точкой исследований [105, 106], однако по результатам проведенного позже объединенного анализа этих исследований показано, что на фоне терапии пирфенидоном у больных ИЛФ отмечен достоверно меньший риск госпитализаций, связанных с респираторными событиями [107]. Также необходимо добавить, что использование пирфенидона до хирургических операций позволяет снизить число послеоперационных обострений ИЛФ [108].

В отличие от работ, в которых изучалось воздействие пирфенидона, в исследованиях, посвященных эффективности нинтеданиба при ИЛФ, обострения ИЛФ анализировались как ключевая конечная точка. В исследовании TOMORROW в группе нинтеданиба отмечено увеличение времени до 1-го обострения [109]; в одном из репликативных исследований INPULSIS терапия нинтеданибом также привела к значительному снижению числа обострений ИЛФ по сравнению с терапией плацебо (отношение рисков (ОР) — 0,38; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,19–0,77; $p = 0,005$) [33]. По результатам объединенного анализа исследований INPULSIS продемонстрировано, что при терапии нинтеданибом риск подтвержденных / подозреваемых обострений ИЛФ, установленных в результате централизованной экспертной оценки данных наблюдения, снизился на 68 %, т. е. подтвержден протективный эффект антифибротической терапии [42].

По результатам другого анализа исследований INPULSIS, частота обострений ИЛФ, диагностированных исследователями, составила 5,3 и 8,2 случая на 100 пациенто-лет в группах нинтеданиба и плацебо соответственно (ОР — 0,65; 95%-ный ДИ — 0,40–1,04; $p = 0,07$) [110]. Частота подтвержденных / подозреваемых обострений ИЛФ, установленных экспертами, составила 2,2 и 5,8 случая на 100 пациенто-лет в группах нинтеданиба и плацебо соответственно (ОР — 0,37; 95%-ный ДИ — 0,19–0,72; $p = 0,003$). В этом же анализе продемонстрировано снижение смертности среди лиц, принимавших нинтеданиб после перенесенного или предполагаемого обострения по сравнению с плацебо [110]. Кроме того, по данным объединенного анализа исследований TOMORROW и INPULSIS продемонстрировано снижение обострений ИЛФ на фоне терапии нинтеданибом на 47 % (95%-ный ДИ — 0,34–0,83; $p = 0,0047$) [33, 109].

Кроме потенциально эффективной терапии, известны также терапевтические подходы, которые не обладают никаким протективным эффектом при ИЛФ; к таковым относятся монотерапия N-ацетилцистеином [111], применение силденафила [112], бозентана [113], интерферона- γ -1b [114], варфарина [115], амбризентана [116], иматиниба [117]; при комбинированной «тройной» терапии (преднизолон, азатиоприн и N-ацетилцистеин) риск развития обострений ИЛФ может даже возрастать [118].

Заключение

Обострение ИЛФ является серьезным событием с очень высоким риском летального исхода. Важной задачей являются ранняя диагностика обострений и выявление больных ИЛФ с высоким риском развития обострений. Необходимо проведение РКИ по изучению потенциальных методов терапии обострений ИЛФ. Современное пересмотренное определение обострения ИЛФ, вероятно, позволит упростить подходы к диагностике данного события и проводить хорошо спланированные клинические исследования в области ИЛФ [13]. Следует также отметить, что в будущем потребуются поиск наиболее совершенного определения обострения ИЛФ. Возможно, легко получаемые биомаркеры (например, из периферической крови) являются тем потенциальным инструментом, который в будущем поможет диагностировать развитие обострения ИЛФ до того, как появятся клинические признаки и изменения на КТВР. Проведение ежедневной домашней спирометрии, возможно, является тем потенциальным методом, который поможет изучить клиническое течение ИЛФ и выявлять развитие обострений на более ранних этапах [72].

Таким образом, в реальной практике необходимо планирование будущих исследований по изучению возможностей ежедневной домашней спирометрии у больных ИЛФ.

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

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. 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.

3. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз: новая парадигма. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh2017891112-122.
4. Bjaraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 199–203. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9704130.
5. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
6. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (12, Pt 1): 963–967.
7. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (7): 825–831. DOI: 10.1164/rccm.201311-1951OC.
8. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y. et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathological findings in three cases. *Chest*. 1993; 103 (6): 1808–1812. DOI: 10.1378/chest.103.6.1808.
9. Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Мерзоева З.М. Обострение идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2006; (4): 123–127.
10. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (5): 821–826. DOI: 10.1183/09031936.03.00022703.
11. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (7): 636–643. DOI: 10.1164/rccm.200703-463PP.
12. Leuschner G., Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front. Med.* 2017; 4. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.
13. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
14. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 143–150. DOI: 10.1183/09031936.06.00114004.
15. Song J.W., Hong S.B., Lim C.M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 356–363. DOI: 10.1183/09031936.00159709.
16. Akira M., Hamada H., Sakatani M. et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168 (1): 79–83. DOI: 10.2214/ajr.168.1.8976924.
17. Kishaba T., Tamaki H., Shimaoka Y. et al. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2014; 192 (1): 141–149. DOI: 10.1007/s00408-013-9530-0.
18. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
19. Fujimoto K., Taniguchi H., Johkoh T. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (1): 83–92. DOI: 10.1007/s00330-011-2211-6.
20. Usui Y., Kaga A., Sakai F. et al. A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Br. Med. J. Open*. 2013; 3 (7): pii: e002971. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002971.
21. Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis under-going surgical lung biopsy. *Chest*. 2005; 128: 3310–3315. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002971.
22. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия. *Пульмонология*. 2005; (4): 65–69.
23. Churg A., Muller N.L., Silva C.I., Wright J.L. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31 (2): 277–284. DOI: 10.1097/01.pas.0000213341.70852.9d.
24. Dallari R., Foglia M., Paci M., Cavazza A. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (5): 792. DOI: 10.1183/09031936.04.00004404.
25. Collard H.R., Calfee C.S., Wolters P.J. et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299 (1): L3–7. DOI: 10.1152/ajplung.90637.2008.
26. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
27. Kishaba T., Shimaoka Y., Fukuyama H. et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Br. Med. J. Open*. 2012; 2 (3): e000988. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000988.
28. Arcadu A., Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. *Respirology*. 2017; 22 (2): 352–359. DOI: 10.1111/resp.12909.
29. Takei R., Arita M., Kumagai S. et al. Impact of lymphocyte differential count > 15 % in BALF on the mortality of patients with acute exacerbation of chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonia. *BMC. Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 67. DOI: 10.1186/s12890-017-0412-8.
30. Ryerson C.J., Cottin V., Brown K.K., Collard H.R. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 512–520. DOI: 10.1183/13993003.00419-2015.
31. Collard H.R., Yow E., Richeldi L. et al. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir. Res.* 2013; (14): 73. DOI: 10.1186/1465-9921-14-73.
32. Atkins C.P., Loke Y.K., Wilson A.M. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir. Med.* 2014; 108 (2): 376–387. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.11.007.
33. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
34. Kondoh Y., Taniguchi H., Katsuta T. et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2010; 27 (2): 103–110.
35. Johansson K.A., Vittinghoff E., Lee K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 1124–1131. DOI: 10.1183/09031936.00122213.
36. Kondoh Y., Taniguchi H., Ebina M. et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respir. Investig.* 2015; 53 (6): 271–278. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.04.005.
37. Sakamoto S., Homma S., Mun M. et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. *Intern. Med.* 2011; 50 (2): 77–85. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.3390.
38. Samejima J., Tajiri M., Ogura T. et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2015; 23 (2): 191–197. DOI: 10.1177/0218492314550724.

39. Rotolo N., Imperatori A., Dominioni L. et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (3): 251–258.
40. Bando M., Ohno S., Hosono T. et al. Risk of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2009; 16 (4): 229–235. DOI: 10.1097/LBR.0b013e3181b767cc.
41. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 821–829. DOI: 10.1183/09031936.00005209.
42. Costabel U., Inoue Y., Richeldi L. et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (2): 178–185. DOI: 10.1164/rccm.201503-0562OC.
43. Kuhn C. 3rd, Boldt J., King T.E. Jr et al. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (6): 1693–1703. DOI: doi.org/10.1164/ajrccm/140.6.1693.
44. Konishi K., Gibson K.F., Lindell K.O. et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (2): 167–175. DOI: 10.1164/rccm.200810-1596OC.
45. Mukae H., Iiboshi H., Nakazato M. et al. Raised plasma concentrations of alpha-defensins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2002; 57 (7): 623–628. DOI: 10.1136/thorax.57.7.623.
46. van Wetering S., Sterk P.J., Rabe K.F., Hiemstra P.S. Defensins: key players or bystanders in infection, injury, and repair in the lung? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (6): 1131–1138. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70004-7.
47. Ganz T., Lehrer R.I. Defensins. *Curr. Opin. Immunol.* 1994; 6 (4): 584–589. DOI: 10.1016/0952-7915(94)90145-7.
48. Moeller A., Gilpin S.E., Ask K. et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (7): 588–594. DOI: 10.1164/rccm.200810-1534OC.
49. Bucala R., Spiegel L.A., Chesney J. et al. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol. Med.* 1994; 1 (1): 71–81.
50. Gomperts B.N., Strieter R.M. Fibrocytes in lung disease. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 82 (3): 449–456. DOI: 10.1189/jlb.0906587.
51. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemo-kine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004; 25 (12): 677–686. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015.
52. Schupp J.C., Binder H., Jager B. et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2015; 10 (1): e0116775. DOI: 10.1371/journal.pone.0116775.
53. Ushiki A., Yamazaki Y., Hama M. et al. Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Respir. Investig.* 2014; 52 (1): 65–70. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.07.005.
54. Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y. et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (12): 1698–1702. DOI: 10.1164/rccm.201010-1752OC.
55. Huie T.J., Olson A.L., Cosgrove G.P. et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology.* 2010; 15 (6): 909–917. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01774.x.
56. Molyneaux P.L., Cox M.J., Wells A.U. et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 29. DOI: 10.1186/s12931-017-0511-3.
57. Simon-Blancal V., Freynet O., Nunes H. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration.* 2012; 83 (1): 28–35. DOI: 10.1159/000329891.
58. Petrosyan F., Culver D.A., Reddy A.J. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *BMC. Pulm. Med.* 2015; (15): 70. DOI: 10.1186/s12890-015-0066-3.
59. Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet. Respir. Med.* 2013; 1 (5): 369–376. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70105-X.
60. Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J. et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 352–358. DOI: 10.1183/09031936.00050911.
61. Mizuno Y., Iwata H., Shirahashi K. et al. The importance of intraoperative fluid balance for the prevention of postoperative acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after pulmonary resection for primary lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41 (6): e161–165. DOI: 10.1093/ejcts/ezs147.
62. Suzuki H., Sekine Y., Yoshida S. et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg. Toda.* 2011; 41 (7): 914–921. DOI: 10.1007/s00595-010-4384-z.
63. Watanabe A., Higami T., Ohori S. et al. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 136 (5): 1357–1363.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.016.
64. Park J.S., Kim H.K., Kim K. et al. Prediction of acute pulmonary complications after resection of lung cancer in patients with preexisting interstitial lung disease. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (3): 148–152. DOI: 10.1055/s-0030-1250644.
65. Ghatol A., Ruhl A.P., Danoff S.K. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung.* 2012; 190 (4): 373–380. DOI: 10.1007/s00408-012-9389-5.
66. Choi S.M., Lee J., Park Y.S. et al. Postoperative pulmonary complications after surgery in patients with interstitial lung disease. *Respiration.* 2014; 87 (4): 287–293. DOI: 10.1159/000357046.
67. Hiwatari N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1994; 174 (4): 379–386. DOI: 10.1620/tjem.174.379.
68. Sakamoto K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir. Med.* 2012; 106 (3): 436–442. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.006.
69. Tomic R., Cortes-Puentes G.A., Murugan P. et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after cryobiopsy. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2017; 24 (4): 319–322. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000369.
70. Casoni G.L., Tomassetti S., Cavazza A. et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e86716. DOI: 10.1371/journal.pone.0086716.
71. Selman M., Carrillo G., Estrada A. et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One.* 2007; 2 (5): e482. DOI: 10.1371/journal.pone.0000482.
72. Russell A.M., Adamali H., Molyneaux P.L. et al. Daily home spirometry: an effective tool for detecting progression in idio-

- pathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (8): 989–997. DOI: 10.1164/rccm.201511-2152OC.
73. Judge E.P., Fabre A., Adamali H.I., Egan J.J. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 93–100. DOI: 10.1183/09031936.00115511.
74. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
75. Horita N., Akahane M., Okada Y. et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2011; 50 (3): 189–195. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4327.
76. Kakiuchi S., Hanibuchi M., Tezuka T. et al. Analysis of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with chemotherapy in patients with lung cancer: a feasibility of S-1. *Respir. Investig.* 2017; 55 (2): 145–152. DOI: 10.1016/j.resinv.2016.10.008.
77. Takeda A., Enomoto T., Sanuki N. et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat. Med.* 2008; 26 (8): 504–507. DOI: 10.1007/s11604-008-0261-8.
78. Parambil J.G., Myers J.L., Aubry M.C., Ryu J.H. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest.* 2007; 132 (1): 50–57. DOI: 10.1378/chest.07-0104.
79. Jeon K., Chung M.P., Lee K.S. et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2006; 100 (3): 451–457. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.06.013.
80. Seo Y., Abe S., Kurahara M. et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2006; 45 (18): 1033–1038. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.6018.
81. Tachikawa R., Tomii K., Ueda H. et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration.* 2012; 83 (1): 20–27. DOI: 10.1159/000329893.
82. Olson A.L., Huie T.J., Groshong S.D. et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest.* 2008; 134 (4): 844–850. DOI: 10.1378/chest.08-0428.
83. Suda T., Kaida Y., Nakamura Y. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir. Med.* 2009; 103 (6): 846–853. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.12.019.
84. Miyazaki Y., Tateishi T., Akashi T. et al. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2008; 134 (6): 1265–1270. DOI: 10.1378/chest.08-0866.
85. Kahloon R.A., Xue J., Bhargava A. et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 768–775. DOI: 10.1164/rccm.201203-0506OC.
86. Morell F., Esser D., Lim J. et al. Treatment patterns, resource use and costs of idiopathic pulmonary fibrosis in Spain—results of a Delphi Panel. *BMC. Pulm. Med.* 2016; (16): 7. DOI: 10.1186/s12890-016-0168-6.
87. Yu Y.F., Wu N., Chuang C.C. et al. Patterns and economic burden of hospitalizations and exacerbations among patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2016; 22 (4): 414–423. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.4.414.
88. Bozso S., Sidhu S., Garg M. et al. Canada's longest experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a case report. *Transplant. Proc.* 2015; 47 (1): 186–189. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.10.039.
89. Rush B., Wiskar K., Berger L., Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: a nationwide retrospective cohort analysis. *Respir. Med.* 2016; (111): 72–76. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.005.
90. Inase N., Sawada M., Ohtani Y. et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern. Med.* 2003; 42 (7): 565–570. DOI: 10.2169/internalmedicine.42.565.
91. Homma S., Sakamoto S., Kawabata M. et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern. Med.* 2005; 44 (11): 1144–1150. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.1144.
92. Sakamoto S., Homma S., Miyamoto A. et al. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2010; 49 (2): 109–115. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2359.
93. Donahoe M., Valentine V.G., Chien N. et al. Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0127771. DOI: 10.1371/journal.pone.0127771.
94. Abe S., Azuma A., Mukae H. et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern. Med.* 2012; 51 (12): 1487–1491. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6965.
95. Oishi K., Aoe K., Mimura Y. et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern. Med.* 2016; 55 (24): 3551–3559. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6056.
96. Oishi K., Mimura-Kimura Y., Miyasho T. et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine.* 2013; 61 (1): 84–89. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.032.
97. Isshiki T., Sakamoto S., Kinoshita A. et al. Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *Respiration.* 2015; 89 (3): 201–207. DOI: 10.1159/000369828.
98. Tsushima K., Yamaguchi K., Kono Y. et al. Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof of concept study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (2): 233–240. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.04.008.
99. Kataoka K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Recombinant human thrombomodulin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015; 148 (2): 436–443. DOI: 10.1378/chest.14-2746.
100. Hayakawa S., Matsuzawa Y., Irie T. et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single arm, non-randomized prospective clinical trial. *Multidiscip. Respir. Med.* 2016; 11: 38. DOI: 10.1186/s40248-016-0074-z.
101. Ding J., Chen Z., Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10 (7): 903–907. DOI: 10.7150/ijms.4972.
102. Yokoyama T., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2010; 49 (15): 1509–1514. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3222.
103. Papiiris S.A., Kagouridis K., Kolilekas L. et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BMC. Pulm. Med.* 2015; (15): 162. DOI: 10.1186/s12890-015-0146-4.
104. Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (9): 1040–1047. DOI: 10.1164/rccm.2004.04-571OC.

105. King T.E. Jr, Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
106. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
107. Ley B., Swigris J., Day B.M. et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 756–761. DOI: 10.1164/rccm.201701-0091OC.
108. Iwata T., Yoshida S., Nagato K. et al. Experience with perioperative pirfenidone for lung cancer surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg. Today.* 2015; 45 (10): 1263–1270. DOI: 10.1007/s00595-014-1071-5.
109. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (12): 1079–1087. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690.
110. Collard H.R., Richeldi L., Kim D.S. et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1601339. DOI: 10.1183/13993003.01339-2016.
111. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
112. Zisman D.A., Schwarz M., Anstrom K.J. et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (7): 620–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1002110.
113. King T.E. Jr, Brown K.K., Raghu G. et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 92–99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.
114. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9685): 222–228. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
115. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (1): 88–95. DOI: 10.1164/rccm.201202-0314OC.
116. Raghu G., Behr J., Brown K.K. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (9): 641–649. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
117. Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H. et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (6): 604–610. DOI: 10.1164/rccm.200906-0964OC.
118. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
3. Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis: A new paradigm. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89 (1): 112–122. DOI: 10.17116/terarkh2017891112-122 (in Russian).
4. Bjoraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 199–203. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9704130.
5. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
6. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142 (12, Pt 1): 963–967.
7. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (7): 825–831. DOI: 10.1164/rccm.201311-1951OC.
8. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y. et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathological findings in three cases. *Chest.* 1993; 103 (6): 1808–1812. DOI: 10.1378/chest.103.6.1808.
9. Avdeev S.N., Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Merzhoeva Z.M. An acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pul'monologiya.* 2006; (4): 123–127 (in Russian).
10. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (5): 821–826. DOI: 10.1183/09031936.03.00022703.
11. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (7): 636–643. DOI: 10.1164/rccm.200703-463PP.
12. Leuschner G., Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front. Med.* 2017; 4. DOI: 10.3389/fmed.2017.00176.
13. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
14. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 143–150. DOI: 10.1183/09031936.06.00114004.
15. Song J.W., Hong S.B., Lim C.M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 356–363. DOI: 10.1183/09031936.00159709.
16. Akira M., Hamada H., Sakatani M. et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168 (1): 79–83. DOI: 10.2214/ajr.168.1.8976924.
17. Kishaba T., Tamaki H., Shimaoka Y. et al. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2014; 192 (1): 141–149. DOI: 10.1007/s00408-013-9530-0.
18. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
19. Fujimoto K., Taniguchi H., Johkoh T. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (1): 83–92. DOI: 10.1007/s00330-011-2211-6.
20. Usui Y., Kaga A., Sakai F. et al. A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Br. Med. J. Open.* 2013; 3 (7): pii: e002971. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002971.

Поступила 31.07.18

References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. 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).

21. Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis under-going surgical lung biopsy. *Chest*. 2005; 128: 3310–3315. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002971.
22. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Diffuse alveolar damage of the lung: etiology, pathogenesis and pathology. *Pul'monologiya*. 2005; (4): 65–69 (in Russian).
23. Churg A., Muller N.L., Silva C.I., Wright J.L. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am. J. Surg. Pathol*. 2007; 31 (2): 277–284. DOI: 10.1097/01.pas.00000213341.70852.9d.
24. Dallari R., Foglia M., Paci M., Cavazza A. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (5): 792. DOI: 10.1183/09031936.04.00004404.
25. Collard H.R., Calfee C.S., Wolters P.J. et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2010; 299 (1): L3–7. DOI: 10.1152/ajplung.90637.2008.
26. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
27. Kishaba T., Shimaoka Y., Fukuyama H. et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Br. Med. J. Open*. 2012; 2 (3): e000988. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000988.
28. Arcadu A., Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. *Respirology*. 2017; 22 (2): 352–359. DOI: 10.1111/resp.12909.
29. Takei R., Arita M., Kumagai S. et al. Impact of lymphocyte differential count > 15 % in BALF on the mortality of patients with acute exacerbation of chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonia. *BMC. Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 67. DOI: 10.1186/s12890-017-0412-8.
30. Ryerson C.J., Cottin V., Brown K.K., Collard H.R. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 512–520. DOI: 10.1183/13993003.00419-2015.
31. Collard H.R., Yow E., Richeldi L. et al. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir. Res.* 2013; (14): 73. DOI: 10.1186/1465-9921-14-73.
32. Atkins C.P., Loke Y.K., Wilson A.M. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir. Med.* 2014; 108 (2): 376–387. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.11.007.
33. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
34. Kondoh Y., Taniguchi H., Katsuta T. et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2010; 27 (2): 103–110.
35. Johansson K.A., Vittinghoff E., Lee K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 1124–1131. DOI: 10.1183/09031936.00122213.
36. Kondoh Y., Taniguchi H., Ebina M. et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – extended analysis of pirfenidone trial in Japan. *Respir. Investig.* 2015; 53 (6): 271–278. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.04.005.
37. Sakamoto S., Homma S., Mun M. et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. *Intern. Med.* 2011; 50 (2): 77–85. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.3390.
38. Samejima J., Tajiri M., Ogura T. et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2015; 23 (2): 191–197. DOI: 10.1177/0218492314550724.
39. Rotolo N., Imperatori A., Dominioni L. et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (3): 251–258.
40. Bando M., Ohno S., Hosono T. et al. Risk of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2009; 16 (4): 229–235. DOI: 10.1097/LBR.0b013e3181b767cc.
41. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 821–829. DOI: 10.1183/09031936.00005209.
42. Costabel U., Inoue Y., Richeldi L. et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (2): 178–185. DOI: 10.1164/rccm.201503-0562OC.
43. Kuhn C. 3rd, Boldt J., King T.E. Jr et al. An immunohistochemical study of architectural remodeling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (6): 1693–1703. DOI: doi.org/10.1164/ajrccm/140.6.1693.
44. Konishi K., Gibson K.F., Lindell K.O. et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (2): 167–175. DOI: 10.1164/rccm.200810-1596OC.
45. Mukae H., Iiboshi H., Nakazato M. et al. Raised plasma concentrations of alpha-defensins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2002; 57 (7): 623–628. DOI: 10.1136/thorax.57.7.623.
46. van Wetering S., Sterk P.J., Rabe K.F., Hiemstra P.S. Defensins: key players or bystanders in infection, injury, and repair in the lung? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (6): 1131–1138. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70004-7.
47. Ganz T., Lehrer R.I. Defensins. *Curr. Opin. Immunol.* 1994; 6 (4): 584–589. DOI: 10.1016/0952-7915(94)90145-7.
48. Moeller A., Gilpin S.E., Ask K. et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (7): 588–594. DOI: 10.1164/rccm.200810-1534OC.
49. Bucala R., Spiegel L.A., Chesney J. et al. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol. Med.* 1994; 1 (1): 71–81.
50. Gomperts B.N., Strieter R.M. Fibrocytes in lung disease. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 82 (3): 449–456. DOI: 10.1189/jlb.0906587.
51. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemo-kine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004; 25 (12): 677–686. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015.
52. Schupp J.C., Binder H., Jager B. et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2015; 10 (1): e0116775. DOI: 10.1371/journal.pone.0116775.
53. Ushiki A., Yamazaki Y., Hama M. et al. Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Respir. Investig.* 2014; 52 (1): 65–70. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.07.005.
54. Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y. et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (12): 1698–1702. DOI: 10.1164/rccm.201010-1752OC.
55. Huie T.J., Olson A.L., Cosgrove G.P. et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: aetiology and outcomes. *Respirology*. 2010; 15 (6): 909–917. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01774.x.
56. Molyneaux P.L., Cox M.J., Wells A.U. et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idio-

- pathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 29. DOI: 10.1186/s12931-017-0511-3.
57. Simon-Blancal V., Freynet O., Nunes H. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration.* 2012; 83 (1): 28–35. DOI: 10.1159/000329891.
 58. Petrosyan F., Culver D.A., Reddy A.J. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *BMC. Pulm. Med.* 2015; (15): 70. DOI: 10.1186/s12890-015-0066-3.
 59. Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet. Respir. Med.* 2013; 1 (5): 369–376. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70105-X.
 60. Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J. et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 352–358. DOI: 10.1183/09031936.00050911.
 61. Mizuno Y., Iwata H., Shirahashi K. et al. The importance of intraoperative fluid balance for the prevention of postoperative acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after pulmonary resection for primary lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41 (6): e161–165. DOI: 10.1093/ejcts/ezs147.
 62. Suzuki H., Sekine Y., Yoshida S. et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg. Toda.* 2011; 41 (7): 914–921. DOI: 10.1007/s00595-010-4384-z.
 63. Watanabe A., Higami T., Ohori S. et al. Is lung cancer resection indicated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 136 (5): 1357–1363.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.016.
 64. Park J.S., Kim H.K., Kim K. et al. Prediction of acute pulmonary complications after resection of lung cancer in patients with preexisting interstitial lung disease. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 59 (3): 148–152. DOI: 10.1055/s-0030-1250644.
 65. Ghatol A., Ruhl A.P., Danoff S.K. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung.* 2012; 190 (4): 373–380. DOI: 10.1007/s00408-012-9389-5.
 66. Choi S.M., Lee J., Park Y.S. et al. Postoperative pulmonary complications after surgery in patients with interstitial lung disease. *Respiration.* 2014; 87 (4): 287–293. DOI: 10.1159/000357046.
 67. Hiwatari N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1994; 174 (4): 379–386. DOI: 10.1620/tjem.174.379.
 68. Sakamoto K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir. Med.* 2012; 106 (3): 436–442. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.11.006.
 69. Tomic R., Cortes-Puentes G.A., Murugan P. et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease after cryobiopsy. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2017; 24 (4): 319–322. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000369.
 70. Casoni G.L., Tomassetti S., Cavazza A. et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e86716. DOI: 10.1371/journal.pone.0086716.
 71. Selman M., Carrillo G., Estrada A. et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One.* 2007; 2 (5): e482. DOI: 10.1371/journal.pone.0000482.
 72. Russell A.M., Adamali H., Molyneaux P.L. et al. Daily home spirometry: an effective tool for detecting progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (8): 989–997. DOI: 10.1164/rccm.201511-2152OC.
 73. Judge E.P., Fabre A., Adamali H.I., Egan J.J. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 93–100. DOI: 10.1183/09031936.00115511.
 74. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2014; 108 (7): 1031–1039. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
 75. Horita N., Akahane M., Okada Y. et al. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2011; 50 (3): 189–195. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4327.
 76. Kakiuchi S., Hanibuchi M., Tezuka T. et al. Analysis of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with chemotherapy in patients with lung cancer: a feasibility of S-1. *Respir. Investig.* 2017; 55 (2): 145–152. DOI: 10.1016/j.resinv.2016.10.008.
 77. Takeda A., Enomoto T., Sanuki N. et al. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat. Med.* 2008; 26 (8): 504–507. DOI: 10.1007/s11604-008-0261-8.
 78. Parambil J.G., Myers J.L., Aubry M.C., Ryu J.H. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest.* 2007; 132 (1): 50–57. DOI: 10.1378/chest.07-0104.
 79. Jeon K., Chung M.P., Lee K.S. et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2006; 100 (3): 451–457. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.06.013.
 80. Seo Y., Abe S., Kurahara M. et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2006; 45 (18): 1033–1038. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.6018.
 81. Tachikawa R., Tomii K., Ueda H. et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration.* 2012; 83 (1): 20–27. DOI: 10.1159/000329893.
 82. Olson A.L., Huie T.J., Groshong S.D. et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest.* 2008; 134 (4): 844–850. DOI: 10.1378/chest.08-0428.
 83. Suda T., Kaida Y., Nakamura Y. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir. Med.* 2009; 103 (6): 846–853. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.12.019.
 84. Miyazaki Y., Tateishi T., Akashi T. et al. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2008; 134 (6): 1265–1270. DOI: 10.1378/chest.08-0866.
 85. Kahloun R.A., Xue J., Bhargava A. et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 768–775. DOI: 10.1164/rccm.201203-0506OC.
 86. Morell F., Esser D., Lim J. et al. Treatment patterns, resource use and costs of idiopathic pulmonary fibrosis in Spain—results of a Delphi Panel. *BMC. Pulm. Med.* 2016; (16): 7. DOI: 10.1186/s12890-016-0168-6.
 87. Yu Y.F., Wu N., Chuang C.C. et al. Patterns and economic burden of hospitalizations and exacerbations among patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2016; 22 (4): 414–423. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.4.414.
 88. Bozsó S., Sidhu S., Garg M. et al. Canada's longest experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to

- lung transplantation: a case report. *Transplant. Proc.* 2015; 47 (1): 186–189. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.10.039.
89. Rush B., Wiskar K., Berger L., Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: a nationwide retrospective cohort analysis. *Respir. Med.* 2016; (111): 72–76. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.005.
90. Inase N., Sawada M., Ohtani Y. et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern. Med.* 2003; 42 (7): 565–570. DOI: 10.2169/internalmedicine.42.565.
91. Homma S., Sakamoto S., Kawabata M. et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern. Med.* 2005; 44 (11): 1144–1150. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.1144.
92. Sakamoto S., Homma S., Miyamoto A. et al. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2010; 49 (2): 109–115. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2359.
93. Donahoe M., Valentine V.G., Chien N. et al. Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0127771. DOI: 10.1371/journal.pone.0127771.
94. Abe S., Azuma A., Mukae H. et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Intern. Med.* 2012; 51 (12): 1487–1491. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6965.
95. Oishi K., Aoe K., Mimura Y. et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern. Med.* 2016; 55 (24): 3551–3559. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6056.
96. Oishi K., Mimura-Kimura Y., Miyasho T. et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine*. 2013; 61 (1): 84–89. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.032.
97. Isshiki T., Sakamoto S., Kinoshita A. et al. Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *Respiration*. 2015; 89 (3): 201–207. DOI: 10.1159/000369828.
98. Tsushima K., Yamaguchi K., Kono Y. et al. Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof of concept study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (2): 233–240. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.04.008.
99. Kataoka K., Taniguchi H., Kondoh Y. et al. Recombinant human thrombomodulin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015; 148 (2): 436–443. DOI: 10.1378/chest.14-2746.
100. Hayakawa S., Matsuzawa Y., Irie T. et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single arm, non-randomized prospective clinical trial. *Multidiscip. Respir. Med.* 2016; 11: 38. DOI: 10.1186/s40248-016-0074-z.
101. Ding J., Chen Z., Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10 (7): 903–907. DOI: 10.7150/ijms.4972.
102. Yokoyama T., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern. Med.* 2010; 49 (15): 1509–1514. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3222.
103. Papiris S.A., Kagouridis K., Kolilekas L. et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BMC. Pulm. Med.* 2015; (15): 162. DOI: 10.1186/s12890-015-0146-4.
104. Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (9): 1040–1047. DOI: 10.1164/rccm.2004.04-571OC.
105. King T.E. Jr, Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
106. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
107. Ley B., Swigris J., Day B.M. et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 756–761. DOI: 10.1164/rccm.201701-0091OC.
108. Iwata T., Yoshida S., Nagato K. et al. Experience with perioperative pirfenidone for lung cancer surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg. Today*. 2015; 45 (10): 1263–1270. DOI: 10.1007/s00595-014-1071-5.
109. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (12): 1079–1087. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690.
110. Collard H.R., Richeldi L., Kim D.S. et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1601339. DOI: 10.1183/13993003.01339-2016.
111. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
112. Zisman D.A., Schwarz M., Anstrom K.J. et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (7): 620–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1002110.
113. King T.E. Jr, Brown K.K., Raghu G. et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 92–99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.
114. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374 (9685): 222–228. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
115. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (1): 88–95. DOI: 10.1164/rccm.201202-0314OC.
116. Raghu G., Behr J., Brown K.K. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (9): 641–649. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
117. Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H. et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (6): 604–610. DOI: 10.1164/rccm.200906-0964OC.
118. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.

Received July 31, 2018

Антибактериальная ингаляционная терапия тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом в пульмонологической практике

В.А.Капустина, С.И.Овчаренко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Капустина Валентина Андреевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-23-02; e-mail: kapustina.valentina.a@gmail.com

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заслуженный врач РФ; тел.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfki@mail.ru

Резюме

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) — комплексное лекарственное средство, содержащее антибактериальный препарат (АБП) широкого спектра действия тиамфеникол и муколитический препарат N-ацетилцистеин. В обзоре представлены фармакологические, микробиологические и клинические аспекты применения препарата. Ингаляционное применение ТГА (Флуимуцил-антибиотик ИТ) может служить достойной альтернативой пероральному приему ряда мукоактивных средств и АБП, используемых в лечении заболеваний верхних (острый и хронический риносинусит, средний отит, тонзиллит) и нижних (острый бронхит, обострения хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких) дыхательных путей как у взрослых, так и у детей.

Ключевые слова: тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, N-ацетилцистеин, тиамфеникол, заболевания верхних дыхательных путей, острый бронхит, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, обострение.

Для цитирования: Капустина В.А., Овчаренко С.И. Антибактериальная ингаляционная терапия тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 483–489. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-483-489

Antibacterial inhalation therapy with thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in pulmonology

Valentina A. Kapustina, Svetlana I. Ovcharenko

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

Author information

Valentina A. Kapustina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, Medical Faculty, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 245-23-02; e-mail: kapustina.valentina.a@gmail.com

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, Medical Faculty, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfki@mail.ru

Abstract

Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA) is a combination of thiamphenicol, a broad-spectrum antibiotic, and mucolytic drug N-acetylcysteine. This article is a review of pharmacological, microbiological, and clinical effects of this combined drug. Inhaled TGA could be considered as a worthy alternative for oral mucolytics and oral antibiotics in treatment of upper and lower airway diseases, such as acute and chronic rhinosinusitis, otitis media, tonsillitis, acute bronchitis, and acute exacerbation of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease, in children and adults.

Key words: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, N-acetylcysteine, thiamphenicol, upper and lower airway diseases, acute bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation.

For citation: Kapustina V.A., Ovcharenko S.I. Antibacterial inhalation therapy with thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in pulmonology. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 483–489 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-483-489

Воспалительные заболевания верхних (ВДП) и нижних (НДП) дыхательных путей относятся к одним из наиболее часто встречающихся нозологий, с которыми сталкиваются на амбулаторном приеме пульмонологи, терапевты и врачи общей практики [1]. Знание современных эффективных и безопасных подходов к лечению патологии ВДП (риносинуситы, ларингиты, трахеиты) и НДП, таких как острый бронхит, хронический бронхит и хроническая об-

структивная болезнь легких (ХОБЛ) в стадии обострения, а также бронхоэктазии, является важным компонентом успешной клинической практики. Для понимания возможных путей воздействия на воспаление, затрагивающее различные отделы респираторного тракта, необходимо обратиться к механизмам его возникновения.

В силу строения и физиологических особенностей дыхательные пути (ДП) подвержены регулярно-

му воздействию атмосферной пыли, выхлопных газов, токсинов и промышленных аэрополлютантов, компонентов табачного дыма, вирусов и патогенных микроорганизмов. Развитию воспалительных заболеваний респираторного тракта способствует также ряд факторов, снижающих как общую, так и местную реактивность. К ним относятся неблагоприятные погодные-климатические условия, переохлаждение, стрессы, злоупотребление алкогольными напитками и табакокурение, нарушение физиологического носового дыхания, развитие застойных явлений в легких и некоторые другие факторы. Наряду с воспалением в развитии заболеваний НДП также играет роль дисбаланс в системе оксиданты / антиоксиданты. При избытке экзогенных оксидантов и / или истощении системы эндогенных антиоксидантов развивается окислительный (оксидативный) стресс [2], который сопровождается активацией генов воспаления, инактивацией антипротеиназ, стимуляцией секреции слизи и повышением экссудации плазмы, что ведет к повреждению многих структурных компонентов легких, необратимым изменениям легочной паренхимы, ДП и сосудов легких [3, 4]. В ряде случаев локальный воспалительный ответ может сопровождаться развитием системного воспаления с вовлечением ряда органов и тканей, что утяжеляет течение заболевания.

Патогенез острых и обострений хронических заболеваний легких объединяет нарушение работы мукоцилиарного клиренса (МЦК), призванного обеспечивать механическую и противомикробную защиту органов дыхания от воздействия внешней среды. Неблагоприятные факторы окружающей среды оказывают негативное воздействие на все звенья МЦК. Первоначальной реакцией на ингаляцию аэрополлютантов является повышение продукции и вязкости бронхиального секрета, вслед за которым начинает перестраиваться и сам секреторный аппарат — цилиарные клетки частично замещаются слизеобразующими бокаловидными клетками. Эти процессы сопровождаются снижением антибактериальной и противовирусной активности бронхиального секрета за счет снижения в нем концентрации секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина и лизоцима, что создает благоприятные условия для микробной колонизации ДП с образованием крупных колоний и бактериальных биопленок [5]. В форме биопленок колонии бактерий хорошо защищены от фагоцитоза, факторов иммунной защиты человека и действия антибактериальных препаратов (АБП), поскольку способны выдерживать концентрации АБП в сотни раз выше по сравнению с таковыми, подавляющими одиночные бактериальные клетки [6]. Для решения непростой задачи эрадикации патогенных возбудителей в условиях улучшения работы МЦК необходимо одновременное применение муколитического препарата (МП) и АБП.

На мировом фармацевтическом рынке представлен лишь 1 комбинированный лекарственный препарат, в состав которого включен МП, обладающий

антиоксидантными свойствами — N-ацетилцистеин (НАС) и АБП широкого действия (тиамфеникол), известный как Флуимуцил-антибиотик ИТ. Препарат представляет интерес как для врачей, так и для их пациентов, поскольку выпускается в виде порошка для ингаляций через небулайзер, что облегчает доставку лекарственных средств непосредственно к участку воспаления.

НАС, входящий в состав тиамфеникола глицинат ацетилцистеината (ТГА), обладает свойствами универсального мукоактивного препарата и используется у лиц с респираторными заболеваниями, сопровождающимися мукостазом, уже на протяжении > 50 лет. Его муколитические свойства обусловлены содержанием свободных сульфгидрильных групп в молекуле препарата, которые разрушают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к снижению ее вязкости и адгезии, вследствие чего кашель у пациентов смягчается. За счет усиления двигательной активности ресничек мерцательного эпителия препарат оказывает отчетливое мукокинетическое действие, а уменьшая гиперплазию бокаловидных клеток — мукорегуляторный эффект [7–9]. Наряду с мукоактивными свойствами НАС обладает антиоксидантной активностью, обусловленной, с одной стороны, наличием свободных тиоловых групп, которые способны взаимодействовать с активными формами кислорода, с другой — тем, что препарат является предшественником внутриклеточного глутатиона — одного из важнейших факторов защиты легочной ткани против воздействия эндогенных экзогенных и токсичных агентов [10, 11].

Роль мукоактивных препаратов в лечении большинства инфекционно-воспалительных заболеваний НДП, сопровождающихся нарушением МЦК, вне всяких сомнений, значительна, но ограничена четкими показаниями. В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ предлагается назначать НАС при терапии пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ с наличием персистирующего кашля и продукции мокроты, частых обострений ХОБЛ, особенно в случае отсутствия лечения ингаляционными глюкокортикостероидами [12]. В Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) [13] группа МП не входит в число базисных препаратов, рекомендуемых для лечения заболевания, однако отмечено положительное влияние НАС на частоту обострений ХОБЛ [14, 15]; для определения потенциальной группы больных, которым был бы полезен длительный прием этого препарата, требуются дальнейшие исследования. В недавно опубликованном метаанализе группы итальянских специалистов подчеркнута роль НАС в предотвращении обострений хронического бронхита, не сопровождающегося бронхообструктивным синдромом [16].

Использование МП уместно также при внебольничной пневмонии в качестве симптоматических

препаратов, что, впрочем, не влияет на прогноз больных [17]; в то же время при лечении острого риносинусита применение НАС нерационально [18], однако может рекомендоваться в дополнение к основным методам лечения хронического риносинусита [19].

Среди механизмов, способствующих снижению числа обострений хронического бронхита и ХОБЛ при применении НАС, обсуждается его способность снижать бактериальную колонизацию и подавлять адгезию ряда бактериальных агентов к эпителиальным клеткам ротоглотки и слизистой бронхов, что в целом может вести к снижению уровня эндобронхиальной колонизации в условиях мукоактивного действия препарата. Однако в ряде ситуаций справиться с инфекционно-воспалительным процессом в ДП при помощи одного лишь МП бывает не под силу, требуется своевременное назначение АБП. В случае одновременного приема НАС и АБП может существенно снижаться активность последнего из-за того, что НАС обладает свободными тиоловыми группами и является активным комплексоном. В связи с этой особенностью при ингаляциях и инстилляциях НАС не следует смешивать с АБП, а принимаемые внутрь АБП следует использовать не ранее чем через 2 ч после приема НАС во избежание их инактивации. Такого негативного эффекта лишен ТГА — уникальная комбинация лекарственных препаратов 2 групп.

Тиамфеникол относится к амфениколам и является метилсульфонильным аналогом хлорамфеникола (левомецитина). Его антимикробная активность обусловлена нарушением синтеза бактериальных белков, превосходя по антибактериальной эффективности хлорамфеникол. Препарат эффективен *in vitro* в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекционные заболевания НДП — грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*), и в большинстве случаев превосходит по активности макролиды, тетрациклин и котримоксазол. В клинических испытаниях тиамфеникол хорошо справляется также со многими штаммами, стойкими к β -лактамам АБП, и активен в отношении внутриклеточных патогенных микроорганизмов, недоступных для β -лактамов АБП [20–24].

Высокая клиническая эффективность и широкий микробиологический профиль делает сочетание тиамфеникола и НАС в виде ТГА непохожим на другие комбинации лекарственных средств. Сочетание тиамфеникола и НАС позволяет лекарственному препарату сохранять неконъюгированную форму и достигать очага воспаления в концентрации, достаточных для создания бактерицидного эффекта, что применяется в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний ДП, сопровождающихся продукцией слизистого, слизисто-гнойного или гнойного секрета. Интересно, что концентрация

тиамфеникола в крови при ингаляционном применении незначительно уступает по концентрации препарату, принимаемому парентерально, а замена нитрогруппы (NO_2) в молекуле хлорамфеникола на метилсульфоновую группу ($\text{CH}_3\text{—SO}_2$) в молекуле тиамфеникола лишила препарат гематологической токсичности, в связи с чем при приеме тиамфеникола у пациентов не развивается апластическая анемия — побочный эффект, присущий хлорамфениколу (левомецитину).

В Российской Федерации тиамфеникол зарегистрирован в ингаляционной форме в комбинации с НАС. Возможность проводить ингаляции через небулайзер — неоспоримое достоинство ТГА, поскольку именно такой способ доставки лекарственных веществ рекомендуется для лечения больных с тяжелым обострением хронического обструктивного бронхита, ХОБЛ, муковисцидоза и при бронхоэктазах. Диаметр частиц основной массы небулизированного препарата составляет ≤ 5 мкм, они способны проникать в нижние отделы ДП, что может служить альтернативой эндобронхиальному введению АБП в ходе бронхоскопии при тяжелых нагноительных заболеваниях ДП.

Спектр заболеваний, при которых назначается ТГА, довольно обширен. В клинической практике врачей-терапевтов и пульмонологов к таким заболеваниям относятся острый и хронический бронхит, затяжная пневмония, абсцесс легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, области оториноларингологии — катаральный отит, синуситы, ларинготрахеит, профилактика и лечение обструктивных и инфекционных осложнений трахеостомии, подготовка к проведению фибробронхоскопии, бронхоаспирации. В хирургической практике — профилактика и лечение бронхолегочных осложнений после торакальных хирургических вмешательств (бронхопневмония, ателектаз); среди фтизиатрических форм заболеваний — неспецифические формы бронхитов, связанные с туберкулезом легких, недостаточность дренирования кавернозных очагов. В педиатрии препарат применяется для лечения таких нозологий, как бронхиты и пневмонии, особенно не поддающиеся лечению другими АБП, бронхолиты, коклюш, муковисцидоз.

В клинической практике ТГА начал применяться довольно давно. Первые публикации по использованию ТГА при бронхолегочных заболеваниях датируются еще 1966 г. [25]. В 1975 г. группой швейцарских авторов проведено исследование антибактериальных и муколитических свойств препарата у больных ($n = 45$) с обострением хронического бронхита. Лечение при этом проводилось перорально (суточная доза тиамфеникола составляла 1 500 мг). Наибольшая клиническая эффективность отмечена к 4–5-му дню, а терапия одинаково хорошо переносилась всеми пациентами [26].

В 1980 г. группой французских авторов опубликованы результаты метаанализа, в который были включены 9 клинических исследований, проведенных среди пациентов ($n = 587$) с бактериальными

инфекциями респираторного тракта – взрослых ($n = 475$) и детей ($n = 112$) [27]. Все больные получали ТГА перорально или парентерально на протяжении в среднем 7 дней. Эффективность лечения оценивалась по клинической, радиологической картинам и бактериальному анализу. Хорошие и удовлетворительные результаты достигнуты соответственно у 58 и 27 % пациентов, а значимая муколитическая и антибактериальная активность не показана лишь у 15 % больных. На протяжении всего периода лечения развилось небольшое число побочных эффектов – спонтанно обратимые тромбоцитопения и анемия ($n = 22$) и преходящая гиперэозинофилия ($n = 5$).

Появление ингаляционной формы препарата позволило повысить не только эффективность, но и безопасность лечения. В 2002 г. в Италии проведено ретроспективное клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости тиамфеникола глицинат гидрохлорида и ТГА у онкологических пациентов [28]. Обследованы больные ($n = 66$) (большинство являлись курильщиками), у которых развились инфекционно-воспалительные заболевания НДП после проведения хирургического вмешательства по поводу опухоли гортани, носоглотки, ротовой полости или другого новообразования ВДП. Обе формы тиамфеникола назначались ингаляционно в дозе 500 мг на 11 дней. По окончании терапии у 90 % пациентов оба режима терапии оценены исследователями как хороший и очень хороший, при этом очень хорошие результаты достигнуты у большей части больных на фоне терапии ТГА, нежели при лечении тиамфениколом глицинатом гидрохлоридом. Облегчение кашля наблюдалось в 39 % случаев, повышение реологических свойств отделяемого секрета – в 64 %. В целом лечение переносилось удовлетворительно, а побочные эффекты возникли примерно у 5 % больных.

Позднее в зарубежной литературе начали появляться сообщения о возможности ТГА ацетилцистеината в лечении ХОБЛ. В 2006 г. опубликованы результаты лечения среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ ($n = 25$) ТГА в ингаляционной форме. Показано, что при назначении препарата существенно уменьшалась выраженность клинической симптоматики обострения заболевания, быстро нормализовался уровень церулоплазмينا в крови, отражающий степень окислительного стресса, что привело к эрадикации патогенных микроорганизмов [29].

В отечественной литературе доступно немного описаний применения небулизированного раствора ТГА в комплексной терапии ряда больных с бронхоэктатической болезнью, обострением ХОБЛ в сочетании с бронхоэктазами [30–33].

Внимание к ТГА в последние годы усилилось, что можно объяснить растущей потребностью в применении эффективных АБП в условиях растущей устойчивости к АБП, которая представляет серьез-

ную проблему современного здравоохранения [34–36]. С другой стороны, актуальным остается применение ТГА как ингаляционной альтернативы системному применению АБП в лечении острого бронхита, поскольку место АБП в терапии данной нозологии остается предметом дискуссии до настоящего времени [37]. Еще более перспективным применением ТГА при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания можно рассматривать в детской популяции, поскольку ингаляционное введение способно оказывать быстрый терапевтический эффект и уменьшать риск развития нежелательных явлений. Введение лекарственного вещества в таком случае безболезненно, осуществляется в процессе естественного акта дыхания, при этом непосредственно в микробном очаге создается высокая концентрация лекарственного препарата.

В ряде работ показана высокая эффективность ингаляционного применения ТГА для лечения тонзиллофарингита, среднего отита и гнойного риносинусита у детей, что во многих случаях может являться альтернативой системной терапии АБП [38]. Кроме того, применение препарата у детей с хроническим аденоидитом и / или тонзиллитом, ожидающих проведения тонзиллэктомии и аденоидэктомии, позволяет уменьшить потребность в проведении хирургического лечения по сравнению с консервативной тактикой ведения (29 % vs 97 %; $p < 0,0001$) [39].

В 2016 г. опубликованы результаты открытого проспективного исследования по оценке эффективности и безопасности ТГА, проведенного в РФ при лечении острого бронхита у детей ($n = 55$) [40]. В исследование включались пациенты на 5–7-й день болезни, у которых не отмечалось улучшения состояния на фоне симптоматической терапии. Небулизированное применение лекарственного препарата способствовало ускорению процессов выздоровления детей, при этом значительно уменьшились симптомы интоксикации, восстановилась дренажная функция бронхов. Результаты были сопоставимы с таковыми у пациентов группы сравнения, которые получали системную антибактериальную терапию. Отмечено, что хорошая переносимость ТГА позволяет рекомендовать его назначение в качестве стартовой терапии инфекции НДП у детей при необходимости проведения антибактериальной терапии.

Применение комбинации противокашлевых средств с ТГА нецелесообразно ввиду возможного застоя бронхиального секрета из-за подавления кашлевого рефлекса. Не рекомендуется также смешивать в камере небулайзера готовый раствор с другими ингалируемыми лекарственными препаратами*.

Курс лечения занимает в основном до 10 дней. Во время лечения следует контролировать картину периферической крови. При снижении количества лейкоцитов (> 4 тыс. на 1 мкл) и гранулоцитов (> 40 %) препарат следует отменить.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ. Регистрационный номер П N012977/01-051114. Доступно на: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cb2ce15f-58e5-4f22-b534-8bfcfd27a0b9&t

Заключение

Таким образом, комбинированный лекарственный препарат ТГА, объединяющий в своем составе универсальный МП НАС и АБП широкого действия тиамфеникол, может служить достойной альтернативой пероральному приему ряда мукоактивных средств и АБП, используемых в лечении большинства инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. Опираясь на доказательную базу и принимая во внимание собственный клинический опыт [30–33], ТГА можно рекомендовать к применению у пациентов с обострением слизисто-гнойного и гнойного бронхита, при частых обострениях ХОБЛ, в особенности при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, при обострении бронхоэктатической болезни или местном воспалении, ограниченном бронхоэктазами, в отсутствие системных воспалительных проявлений, острофазовых воспалительных показателей, но доказанном местном воспалении по данным цитологического и бактериологического анализов мокроты или бронхиального секрета.

Высокая клиническая эффективность, хорошие переносимость и профиль безопасности, низкий риск резистентности к АБП, свойственные для небулизированной формы ТГА, можно рассматривать как определяющие факторы в выборе оптимальной схемы лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare neither obvious nor potential conflict of interest related to the publication.

Литература

- Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. М.: Росстат; 2017. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf
- MacNee W., Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, Pt 2): S58–65. DOI: 10.1164/ajrcrm.160.supplement_1.15.
- Rahman I., MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking induced lung diseases. *Free Radic. Biol. Med.* 1996; 21 (5): 669–681. DOI: 10.1016/0891-5849(96)00155-4.
- Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (4): 269–280. DOI: 10.1056/NEJM200007273430407.
- Costerton J.W., Geesey G.G., Cheng K.J. How bacteria stick. *Sci. Am.* 1978; 238 (1): 86–95.
- El-Azizi M., Rao S., Kanchanapoom T., Khardori N. In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2005; (4): 2. DOI: 10.1186/1476-0711-4-2.
- Sheffner A.L., Medler E.M., Jacobs L.W., Sarett H.P. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 721–729.
- Iravani J., Melville G.N., Horstmann G. N-Acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Arzneimittelforschung.* 1978; 28 (2): 250–254.
- Olivieri D., Marsico S.A., Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Eur. J. Resp. Dis. Suppl.* 1985; (139): 142–145.
- Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *J. Free Radic. Biol. Med.* 1989; 6 (6): 593–597. DOI: 10.1016/0891-5849(89)90066-X.
- Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol. Ther.* 2014; (141): 150–159. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
- 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.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Reports 2018. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
- Poole P., Chong J., Cates C.J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (7): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология.* 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
- Лопатин А.С., ред. Острый риносинусит: клинические рекомендации. М.: Российское общество ринологов; 2017. Доступно на: <http://rhinology.ru/2017/09/22/ostryj-rinosinusit-klinicheskie-rekomendacii-2017-ror/>
- Лопатин А.С., ред. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Российское общество ринологов. Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина; 2014.
- Albini E., Belluco G., Berton M. et al. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (6): 533–537. DOI: 10.1055/s-0031-1300456.
- Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for thiamphenicol. *L'Internista J.* 2001; (9): 120.
- Lombardi A., Drago L., De Vecchi E. et al. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against Chlamydia pneumoniae. *Arzneimittelforschung.* 1978; 28 (2): 250–254.

- telforschung. 2001; 51 (3): 264–267. DOI: 10.1055/s-0031-1300034.
23. Drago L., Fassina M.C., Mombelli B. et al. Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinate N-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of *Haemophilus influenzae* in an animal model. *Chemotherapy*. 2000; 46 (4): 275–281. DOI: 10.1159/000007299.
 24. Raymond J., Boutros N., Bergeret M. [Role of thiamphenicol in the treatment of community-acquired lung infections]. *Med. Trop. (Mars)*. 2004; 64 (1): 33–38 (in French).
 25. Melillo G., Chiummariello A., Scala G. [On the use of a new molecular combination of acetylcysteine with thiamphenicol glycinate in bronchopulmonary suppurations]. *G. Ital. Chemioter*. 1966; 13 (1): 156–160 (in Italian).
 26. Bürgi H. Mucolytic and antibiotic effect of a new compound in chronic bronchitis. *Chemotherapy*. 1975; 21 (3–4): 167–174. DOI: 10.1159/000221857.
 27. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. [Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis]. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1980; (111): 70–73 (in French).
 28. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J. Chemother.* 2002; 14 (3): 279–284. DOI: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
 29. Vysotiuk L., Hromova A. [Fluimucyl-antibiotic IT: ability of antioxidant therapy for patients with acute attack of infectious chronic obstructive lung disease]. *Lik. Sprava*. 2006; (1–2): 65–81 (in Ukrainian).
 30. Овчаренко С.И., Морозова Н.В. Эффективность применения Флуимуцил-антибиотика ИТ в лечении обострений ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2003; (3): 26–28.
 31. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Сон Е.А. Успешное применение ингаляционной формы Флуимуцил-антибиотика ИТ в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. *Фарматека*. 2010; 11 (205): 42–45.
 32. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Нерсисян З.Н., Морозова Н.В. Современные возможности комплексной небулайзерной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких: клиническое наблюдение. *Consilium Medicum*. 2012; (3): 64–66.
 33. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Эффективность и безопасность небулизированного тиамфеникола глицината ацетилцистеината в лечении хронических заболеваний органов дыхания. *Практическая медицина*. 2013; 5 (74): 102–105.
 34. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях. *Практическая пульмонология*. 2017; (3): 122–126.
 35. Колосова Н.Г., Дронов И.А. Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей. *Русский медицинский журнал*. 2017; (5): 319–321.
 36. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2017; 20 (3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319.
 37. Трущенко Н.В., Белевский А.С. Этиотропная терапия острого бронхита: дискуссия продолжается. *Практическая пульмонология*. 2017; (2): 37–47.
 38. Varricchio A., Capasso M., Di Gioacchino M., Ciprandi G. Inhaled thiamphenicol and acetylcysteine in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2008; 21 (3): 625–629. DOI: 10.1177/039463200802100316.
 39. Macchi A., Castelnovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009; 22 (2): 303–310. DOI: 10.1177/039463200902200207.
 40. Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей. *Русский медицинский журнал*. 2016; (6): 386–390.

Поступила 15.05.18

References

1. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M. et al. Healthcare in Russia. 2017: Statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2017. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf (in Russian).
2. MacNee W., Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, Pt 2): S58–65. DOI: 10.1164/ajrccm.160.supplement_1.15.
3. Rahman I., MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking induced lung diseases. *Free Radic. Biol. Med.* 1996; 21 (5): 669–681. DOI: 10.1016/0891-5849(96)00155-4.
4. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (4): 269–280. DOI: 10.1056/NEJM200007273430407.
5. Costerton J.W., Geesey G.G., Cheng K.J. How bacteria stick. *Sci. Am.* 1978; 238 (1): 86–95.
6. El-Azizi M., Rao S., Kanchanapoom T., Khardori N. In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2005; (4): 2. DOI: 10.1186/1476-0711-4-2.
7. Sheffner A.L., Medler E.M., Jacobs L.W., Sarett H.P. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 721–729.
8. Iravani J., Melville G.N., Horstmann G. N-Acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Arzneimittelforschung*. 1978; 28 (2): 250–254.
9. Olivieri D., Marsico S.A., Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1985; (139): 142–145.
10. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *J. Free Radic. Biol. Med.* 1989; 6 (6): 593–597. DOI: 10.1016/0891-5849(89)90066-X.
11. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol. Ther.* 2014; (141): 150–159. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.
12. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and

- Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Reports 2018. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
14. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
 15. Poole P., Chong J., Cates C.J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (7): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
 16. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
 17. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults. *Pul'monologiya.* 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 (in Russian).
 18. Lopatin A.S., ed. Acute Rinosinusitis: Clinical Guidelines. Moscow: Russian Society of Rinologists; 2017. Available at: <http://rhinology.ru/2017/09/22/ostryj-rinosinusit-klinicheskije-rekomendacii-2017-ror/> (in Russian).
 19. Lopatin A.S., ed. Chronic Rinosinusitis: Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic Approaches. Russian Society of Rinologists. Clinical Guidelines. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*; 2014. Available at: <http://rhinology.ru/2014/07/14/klinicheskie-rekomendacii-xronicheskij-sinusit/> (in Russian).
 20. Albini E., Belluco G., Berton M. et al. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (6): 533–537. DOI: 10.1055/s-0031-1300456.
 21. Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for thiamfenicol. *L'Internista J.* 2001; (9): 120.
 22. Lombardi A., Drago L., De Vecchi E. et al. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against Chlamydia pneumoniae. *Arzneimittelforschung.* 2001; 51 (3): 264–267. DOI: 10.1055/s-0031-130034.
 23. Drago L., Fassina M.C., Mombelli B. et al. Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinate N-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of Haemophilus influenzae in an animal model. *Chemotherapy.* 2000; 46 (4): 275–281. DOI: 10.1159/000007299.
 24. Raymond J., Boutros N., Bergeret M. [Role of thiamphenicol in the treatment of community-acquired lung infections]. *Med. Trop. (Mars).* 2004; 64 (1): 33–38 (in French).
 25. Melillo G., Chiummariello A., Scala G. [On the use of a new molecular combination of acetylcysteine with thiamphenicol glycinate in bronchopulmonary suppurations]. *G. Ital. Chemioter.* 1966; 13 (1): 156–160 (in Italian).
 26. Bürgi H. Mucolytic and antibiotic effect of a new compound in chronic bronchitis. *Chemotherapy.* 1975; 21 (3–4): 167–174. DOI: 10.1159/000221857.
 27. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. [Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis]. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1980; (111): 70–73 (in French).
 28. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J. Chemother.* 2002; 14 (3): 279–284. DOI: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
 29. Vysotiuk L., Hromova A. [Fluimucyl-antibiotic IT: ability of antioxidant therapy for patients with acute attack of infectious chronic obstructive lung disease]. *Lik. Sprava.* 2006; (1–2): 65–81 (in Ukrainian).
 30. Ovcharenko C.I., Morozova N.V. Effective treatment of Fluimucil-antibiotic IT in therapy of exacerbations of COPD. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2003; (3): 26–28 (in Russian).
 31. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Son E.A. Successful use of the inhaled form of Fluimucil-antibiotic IT in the complex therapy of infectious-inflammatory diseases of the respiratory system. *Pharmateka.* 2010; 11 (205): 42–45. (in Russian).
 32. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Nersesyan Z.N., Morozova N.V. Modern possibilities of complex nebulizer therapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: clinical observation. *Consilium Medicum.* 2012; (3): 64–66 (in Russian).
 33. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Efficacy and safety of nebulized thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in treatment of chronic respiratory diseases. *Prakticheskaya meditsina.* 2013; 5 (74): 102–105 (in Russian).
 34. Belevskiy A.S. Knyazheskaya N.P. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate: some aspects of use in acute and chronic respiratory diseases. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; (3): 122–126 (in Russian).
 35. Kolosova N.G., Dronov I.A. Topic inhaled antibacterial therapy of respiratory infections in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; (5): 319–321 (in Russian).
 36. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2017; 20 (3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319.
 37. Trushenko N.V., Belevskiy A.S. Etiotropic therapy of acute bronchitis: the discussion goes on. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; (2): 37–47 (in Russian).
 38. Varricchio A., Capasso M., Di Gioacchino M., Ciprandi G. Inhaled thiamphenicol and acetylcysteine in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2008; 21 (3): 625–629. DOI: 10.1177/039463200802100316.
 39. Macchi A., Castelnuovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009; 22 (2): 303–310. DOI: 10.1177/039463200902200207.
 40. Geppe N.A., Dronov I.A., Kolosova N.G. Efficacy of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in children with acute bronchitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; (6): 386–390 (in Russian).

Received May 15, 2018

Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение)

Е.Б.Владимирова, Е.И.Шмелев, И.Э.Степанян, А.С.Зайцева, С.А.Дегтярева, Л.И.Дмитриева, Г.В.Евгущенко, Л.Н.Лепеха

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

Информация об авторах

Владимирова Елена Борисовна — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; velebor@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
Степанян Игорь Эмилевич — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: drstepanyan@mail.ru
Зайцева Анна Сергеевна — к. м. н., заведующий 4-м терапевтическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru
Дегтярева Светлана Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: bonita.lana@mail.ru
Дмитриева Людмила Ильинична — к. м. н., врач клинко-диагностического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-36; e-mail: office_cniit@mail.ru
Евгущенко Галина Владимировна — к. м. н., заведующая клинко-диагностической лабораторией Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-94; e-mail: kdl@ctri.ru
Лепеха Лариса Николаевна — д. б. н., профессор, заведующая отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-79; e-mail: pathol@mail.ru

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представлены обширной группой патологий, в которую включены такие заболевания, как туберкулез, саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит, метастатическое поражение легких, интерстициальные пневмонии и т. п. Дифференциальная диагностика интерстициальных заболеваний легких до настоящего времени остается актуальной задачей, сопряженной со значительными трудностями. В настоящей статье представлено клиническое наблюдение, в котором продемонстрирована необходимость комплексного обследования пациента с использованием клинических, рентгенологических, морфологических и иммунологических методов. Показан вклад морфологического исследования в определение природы ИЗЛ.

Ключевые слова: общая варибельная иммунная недостаточность, лимфоцитарная интерстициальная пневмония.

Для цитирования: Владимирова Е.Б., Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Зайцева А.С., Дегтярева С.А., Дмитриева Л.И., Евгущенко Г.В., Лепеха Л.Н. Интерстициальные изменения в легких: поиск причин (клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 490–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-4-490-495

Interstitial lung disease: search for the cause (a clinical case)

Elena B. Vladimirova, Evgeniy I. Shmelev, Igor' E. Stepanyan, Anna S. Zaytseva, Svetlana A. Degtyareva, Lyudmila I. Dmitriyeva, Galina V. Evgushchenko, Larisa N. Lepekha

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

Author information

Elena B. Vladimirova, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-31; velebor@mail.ru
Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru
Igor' E. Stepanyan, Doctor of Medicine, Professor, Honoured Physician of Russian Federation, Leading Researcher, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: drstepanyan@mail.ru
Anna S. Zaytseva, Candidate of Medicine, Head of Therapeutic Department No.4, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru
Svetlana A. Degtyareva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: bonita.lana@mail.ru
Lyudmila I. Dmitriyeva, Candidate of Medicine, a physician, Clinical Diagnostic Division, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-36; e-mail: kdl@ctri.ru
Galina V. Evgushchenko, Candidate of Medicine, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-91-94; e-mail: kdl@ctri.ru
Larisa N. Lepekha, Doctor of Biology, Professor, Head of Division of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-91-79; e-mail: pathol@mail.ru

Abstract

Interstitial changes in the lungs could be caused by vast majority of diseases including tuberculosis, sarcoidosis, hypersensitive pneumonitis, metastatic injury of the lungs, etc. Differential diagnosis of pulmonary dissemination remains an urgent and challenging clinical task. This article is a review of published literature and presentation of a clinical case of a patient with interstitial lung disease. The case demonstrates diagnostic difficulties in identification the cause of interstitial lung injuries. Interstitial lung injury was incidentally found in this patient and initially was considered as dis-

seminated pulmonary tuberculosis. In-depth diagnostic work-up including lung tissue biopsy allowed diagnosis of lymphoid interstitial pneumonia associated with common variable immune deficiency. This case demonstrates common misdiagnosis of pulmonary tuberculosis in a patient with interstitial lung injury.

Key words: pulmonary dissemination, chest computed tomography, video-assisted thoracoscopic biopsy, lymphoid interstitial pneumonia.

For citation: Vladimirova E.B., Shmelev E.I., Stepanyan I.E., Zaytseva A.S., Degtyareva S.A., Dmitriyeva L.I., Evgushchenko G.V., Lepekha L.N. Interstitial lung disease: search for the cause (a clinical case). *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 490–495 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-490-495

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), или диффузные паренхиматозные заболевания легких, — это большая группа болезней легких, представленная разнородными нозологическими формами, при которых определяется поражение легочного интерстиция. На рис. 1 представлен спектр диффузных паренхиматозных заболеваний легких [1].

Дифференциальная диагностика ИЗЛ — ответственный этап работы пульмонолога, от ее эффективности зависит судьба больного [2]. В случае ранней диагностики ИЗЛ повышается эффективность лечения, при этом предотвращается большое число ятрогений. Диагностический алгоритм при работе с больными ИЗЛ предполагает мультидисциплинарный подход с участием клинициста, рентгенолога, хирурга и патоморфолога [3]. Согласно недавно принятому консенсусу Американского торакального и Европейского респираторного обществ, в последней классификации по интерстициальным пневмониям лимфоидная интерстициальная пневмония была включена в группу редких интерстициальных пневмоний (см. табл. 1) [4].

Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) впервые описана А.А. Liebow и D.B. Carrington (1969) [5]. Клинические рентгенографические (РГ) проявления при ЛИП неспецифичны. Инфильтраты при ЛИП состоят из мелких лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов и локализуются в утолщенных межальвеолярных перегородках, стенках бронхиол и периваскулярно [6]. Как самостоятельное идиопатическое состояние, ЛИП встречается крайне редко

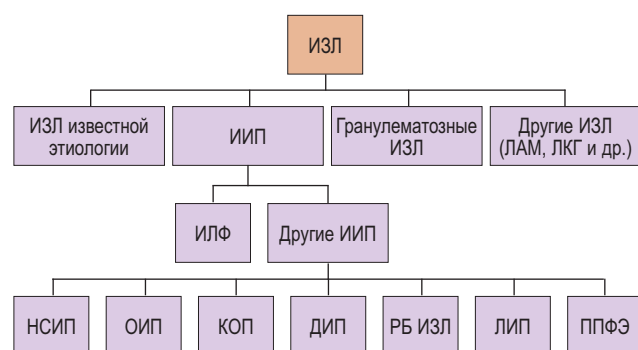


Рис. 1. Классификация интерстициальных заболеваний легких
Примечание: ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких, ИИП — идиопатические интерстициальные пневмонии; ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз; ЛКГ — лангергансскоклеточный гистиоцитоз; ИЛФ — идиопатический легочный фиброз; НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония; ОИП — острая интерстициальная пневмония; КОП — криптогенная организуемая пневмония; ДИП — десквамативная интерстициальная пневмония; РБ ИЗЛ — респираторный бронхиолит с интерстициальным заболеванием легких; ЛИП — лимфоидная интерстициальная пневмония; ППФЭ — плевропаренхимальный фиброэластоз легких.

Figure 1. Classification of interstitial lung diseases

Таблица 1
Обновленная классификация идиопатических интерстициальных пневмоний
Table 1
An updated classification of idiopathic interstitial pneumonias

Основные идиопатические интерстициальные пневмонии

Идиопатический легочный фиброз
Неспецифическая интерстициальная пневмония
Респираторный бронхиолит с интерстициальным заболеванием легких
Десквамативная интерстициальная пневмония
Криптогенная организуемая пневмония
Острая интерстициальная пневмония

Редкие идиопатические интерстициальные пневмонии

Идиопатическая лимфоцитарная интерстициальная пневмония
Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз

Неклассифицируемые идиопатические интерстициальные пневмонии

и, как правило, связано с вирусом Эпштейна–Барр, иммуносупрессивными состояниями или системными заболеваниями соединительной ткани [7]. Самой частой клинически значимой формой первичных иммунодефицитов у взрослых является вариабельная иммунная недостаточность [8]. Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — нарушение, характеризующееся низким уровнем иммуноглобулина (Ig) (антител) в сыворотке крови и повышенной чувствительностью к инфекциям. У большей части пациентов данная патология не диагностируется или диагностируется очень поздно; такие больные умирают от инфекционных, опухолевых, неврологических, аутоиммунных и других заболеваний. При отсутствии четких алгоритмов и использовании устаревших технологий процесс диагностики значительно затягивается, что приводит к длительному неадекватному лечению вместо проведения эффективной иммунотропной терапии [9].

С целью иллюстрации сложности дифференциальной диагностики ИЗЛ и установления причин их возникновения приводится клиническое наблюдение пациентки с ЛИП в сочетании с ОВИН.

Пациентка К. 29 лет. В феврале 2016 г. при целевом обследовании перед плановой операцией по поводу грыжи белой линии живота при РГ органов грудной клетки (ОГК) выявлены интерстициальные изменения в легких. При исследовании анамнеза пациентка указала на учащение респираторных инфекций за последние 2 года. Жалобы на момент обращения отсутствовали. Диагноз не был установлен. В течение 7 дней пациентка самостоятельно принимала кларитромицин по 500 мг в сутки; при повторной РГ ОГК изменений не произошло. Больная госпитализирована в противотуберкулезное учреждение, где в дифференци-

ально-диагностический ряд были включены диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации без бактериовыделения и саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ЛУ) и легких. Пациентке выполнены кожные пробы (Манту и Диаскинтест) — результаты отрицательные, а также иммунодиагностика туберкулезной инфекции (тест высвобождения интерферона- γ — T-SPOT TB) — положительный результат. Мокрота у пациентки не выделялась. При бронхологическом исследовании патологии не выявлено. В цитогамме бронхоальвеолярного смыва (БАС) обнаружено 43 % альвеолярных макрофагов, 34 % лимфоцитов и 22 % нейтрофилов. Микобактерии туберкулеза (МБТ), ДНК МБТ в БАС не обнаружены, посев БАС роста не дал. От предложенной противотуберкулезной терапии пациентка отказалась и обратилась в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Пациентке повторно выполнена фибробронхоскопия, при которой выявлена компрессия крупных бронхов. В цитогамме БАС определялось 36 % лимфоцитов и 7 % нейтрофилов, единичные клетки Пирогова—Лангханса. МБТ, ДНК МБТ в БАС также не обнаружены, посев БАС на жидкой питательной среде в автоматизированной системе диагностики туберкулеза BACTECTM MGITTM 960 (BD, США) роста не дал. При цитологическом исследовании материала, полученного при трансбронхиальной биопсии легкого, определялись клетки альвеолярного и бронхиального эпителия с участками гиперплазии клеток цилиндрического эпителия, местами — с лимфоидной и нейтрофильной инфильтрацией; при гистологическом исследовании образца, полученного при трансбронхиальной биопсии, в стенке бронха и легочной ткани легкого установлена выраженная лимфоидно-нейтрофильная инфильтрация.

Диагноз оставался неясен; с целью проведения диагностической операции пациентке предложена госпитализация. При поступлении больную беспокоил малопродуктивный кашель, преимущественно в утренние часы. Кожа и слизистые оболочки — чистые, обычной влажности, бледные. Индекс массы тела — 18,5 кг / м². Периферические ЛУ не изменены. В легких — дыхание везикулярное, справа с жестким оттенком, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 16 в минуту, насыщение артериальной крови кислородом — 98 %. По данным клинического анализа крови отмечены палочкоядерный сдвиг (8 %) и увеличение скорости оседания эритроцитов до 37 мм / ч. В биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено. С-реактивный белок — 2 мг / л. Уровень антител IgG к МБТ — низкий (69 мкг / мл). При цитологическом анализе мокроты на фоне слизи отмечалась картина воспаления: нейтрофилы, немного лимфоцитов и макрофагов, единичные скопления эозинофилов, много микробной флоры, единичные почкующиеся клетки гриба. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены. При проведении

компьютерной томографии (КТ) ОГК (июнь 2017 г.) показано диффузное обогащение легочного рисунка за счет сосудов мелкого калибра. Вокруг сосудов визуализируются участки альвеолярной инфильтрации, в субплевральных отделах — сливного характера. Более выражен участок перибронховаскулярной инфильтрации в S6 слева. В некоторых участках альвеолярной инфильтрации в проекции сосуда визуализируются мелкие кальцинаты. Отмечается увеличение бронхопульмональных ЛУ до 17,5 мм, бифуркационных — до 11 мм, паратрахеальных — до 9,5 мм, парааортальных — до 11,1 мм. Междольковый интерстиций уплотнен. Жидкости в плевральных полостях и перикарде нет. Плевральные оболочки линейно уплотнены, инфильтрированы. Рентгеносимеотика васкулита (см. рис. 2).

Показатели спирографии не выходят за диапазон нормальных параметров: $DL_{CO_{SB}} = 62,5 \%$, $DL_{CO_c} / V_A = 69 \%$, где $DL_{CO_{SB}}$ — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, определенная методом однократного вдоха; DL_{CO_c} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, определенная методом устойчивого состояния; V_A — альвеолярный объем.

С учетом клинко-рентгенологической картины заподозрен легочный васкулит. Пациентке выполнено исследование сыровотки крови IgG (антитела) к цитоплазме нейтрофилов — отрицательный результат; затем диагностический поиск был продолжен. В июле 2016 г. пациентке выполнена резекция S5 правого легкого методом видеоассистированной торакоскопии (ВАТС). Произведена торакотомия в IV межреберье справа. В толще легочной ткани определялись множественные плотные узелковые образования размерами от 0,5 до 1 см в диаметре. При микробиологическом исследовании операционного материала КУМ, ДНК МБТ не обнаружены. При посеве операционного материала в системе BACTEC (радиометрический метод быстрого определения роста МБТ) роста МБТ не отмечено. При цитологическом исследовании мазков-отпечатков интраоперационного материала на фоне эритроцитов выявлены группы клеток цилиндрического и кубического эпителия, местами — с признаками небольшой дистрофии и участками гиперплазии цилиндрических клеток, значительное количество лимфоцитов, макрофагов с «пенистой» цитоплазмой, единичные нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки, единичные группы гистиоцитарных клеток, единичные клетки типа эпителиоидных, единичные эпителиоидноклеточные гранулемы, участки фиброза. КУМ не обнаружены. При гистологическом исследовании интраоперационного материала в ткани легкого установлены явления выраженного бронхиолита с густой лимфоидной инфильтрацией стенок бронхов и бронхиол с примесью макрофагов и переходом на прилежащую легочную ткань и образованием лимфонодул. Местами в лимфоидном инфильтрате наблюдаются мелкие макрофагальные скопления с образованием многоядерных форм. Лимфоидный инфильтрат образует

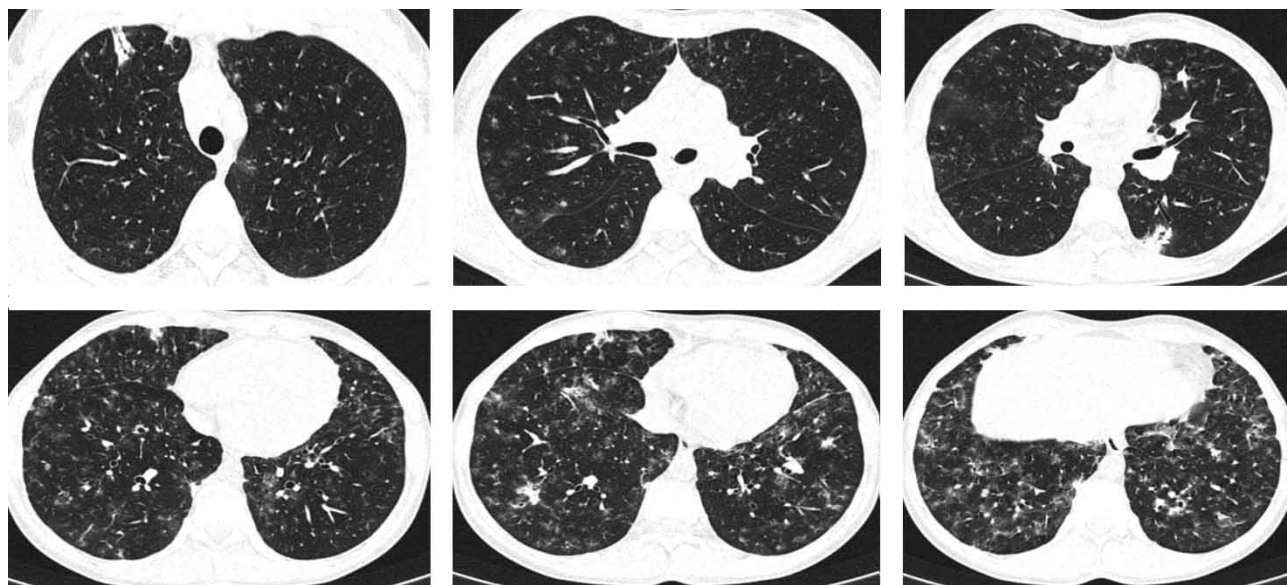


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки К. (июнь 2017 г.)
Figure 2. Chest CT scans of the patient K., July, 2017

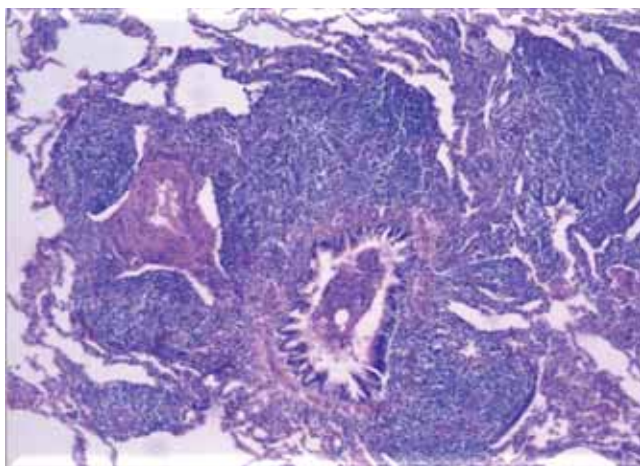


Рис. 3. То же наблюдение. Густая лимфоидная инфильтрация стенок бронхов и бронхиол (окраска гематоксилином и эозином); $\times 100$

Figure 3. Abundant lymphocytic infiltration of bronchial and bronchiolar in the patient K. (Hematoxylin and eosin staining, magnification 400 $\times$)

достаточно обширные поля, местами сливающиеся между собой. В межалвеолярных перегородках отмечаются явления склероза, выраженной гипертрофии замыкательных пластинок, явления десквамации альвеолярного эпителия. Заключение: картина нодулярного бронхоиолита с явлениями лимфоцитарной пневмонии (см. рис. 3).

Пациентке установлен диагноз лимфоцитарная бронхопневмония. Состояние после ВАТС-биопсии S5 правого легкого. Проведено дополнительное иммунологическое обследование, при котором выявлено снижение абсолютного и относительного содержания киллерных клеток, изменение состава субпопуляций В-лимфоцитов. На основании результатов иммунологического исследования и данных анамнеза (учащение респираторных инфекций) установлен диагноз **первичный иммунодефицит, ОВИН**. В табл. 2 представлены результаты иммунологического обследования.

С учетом заболевания пациентке назначена терапия метилпреднизолоном в суточной дозе 12 мг с постепенным снижением дозы до 8 мг в сутки и постоянная терапия человеческим Ig (препарат IG VENA N.I.V. 400 мг / кг) 1 раз в месяц.

Таблица 2
Иммунологические показатели крови
пациентки К. 29 лет
Table 2
Blood immunological parameters
of the patient K., 29 years of age

Показатель	Результат	Норма
Ig, мг / дл:		
G	312	900–1800
A	10	100–350
M	22	80–250
IgE _{общ.} , МЕ / л	< 5	< 130
CD3 ⁺ Т-кл., %L	82,9	55–80
CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т _{хелп.}	57,8	33–49
CD3 ⁺ CD16, %L	3,5	6–20
CD3 ⁺ CD16 в 1 мкл	81,0	150–600
IgD ⁺ CD27, %В-кл.	94,3	43–82
IgM ⁺ CD27, В-кл.	94,9	43–82
IgD ⁺ CD38 ⁺⁺ , %В-кл.	0,1	0,4–3,6
IgM ⁺ CD38 ⁺⁺ , %В-кл.	0,1	0,4–3,6

Примечание: Ig – иммуноглобулин; Ткл. – Т-клетки; Т_{хелп.} – хелперные Т-клетки; В-кл. – В-клетки.

В условиях назначенной терапии клинические проявления болезни в течение 9 мес. полностью регрессировали, а на КТ ОГК отмечалось последовательное уменьшение признаков лимфоцитарной инфильтрации. На рис. 4 представлены результаты КТ ОГК в динамике в процессе лечения.

Заключение

В приведенном наблюдении ОВИН представлен как первопричина диффузного поражения легких. Случайно обнаруженные интерстициальные изменения в легких первоначально были расценены как диссеминированный туберкулез, и если бы пациентка согласилась на длительный курс противотуберкулезной химиотерапии, постановка истинного диагноза затянулась на месяцы, а возможно, и годы. При проведении расширенного диагностического поиска были исключены несколько заболеваний – саркоидоз внутригрудных ЛУ и легких, легочный васкулит, экзогенный аллергический альвеолит. И только благодаря биопсии легкого диагноз ЛИП был верифицирован. В результате возник следующий вопрос: «Какова истинная причина ЛИП у молодой, внешне здоровой женщины?». При дополнительном расширенном иммунологическом обследовании установлен первичный иммунодефицит. Показано, что при ОВИН с лимфоидной тканевой реакцией в легких эффективно проведение сочетанной глюкокортикоидной и заместительной иммунотерапии.

По данным приведенного клинического наблюдения наглядно проиллюстрировано стандартное заблуждение некоторых фтизиатров, расценивающих многие интерстициальные изменения в легких как проявления туберкулеза легких. Однако указания пациента на частые респираторные заболевания являются клиническим признаком иммунодефицита и основанием для углубленного иммунологического обследования больного.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium Medicum.* 2003; 5 (4): 176–181.
3. Шмелев Е.И. Что должен знать врач об интерстициальных болезнях легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2003; (3): 3–6. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/chto-dolzhen-znat-vrach-ob-interstitsialnyh-boleznyah-legkih> [Дата обращения 06.03.18].
4. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.

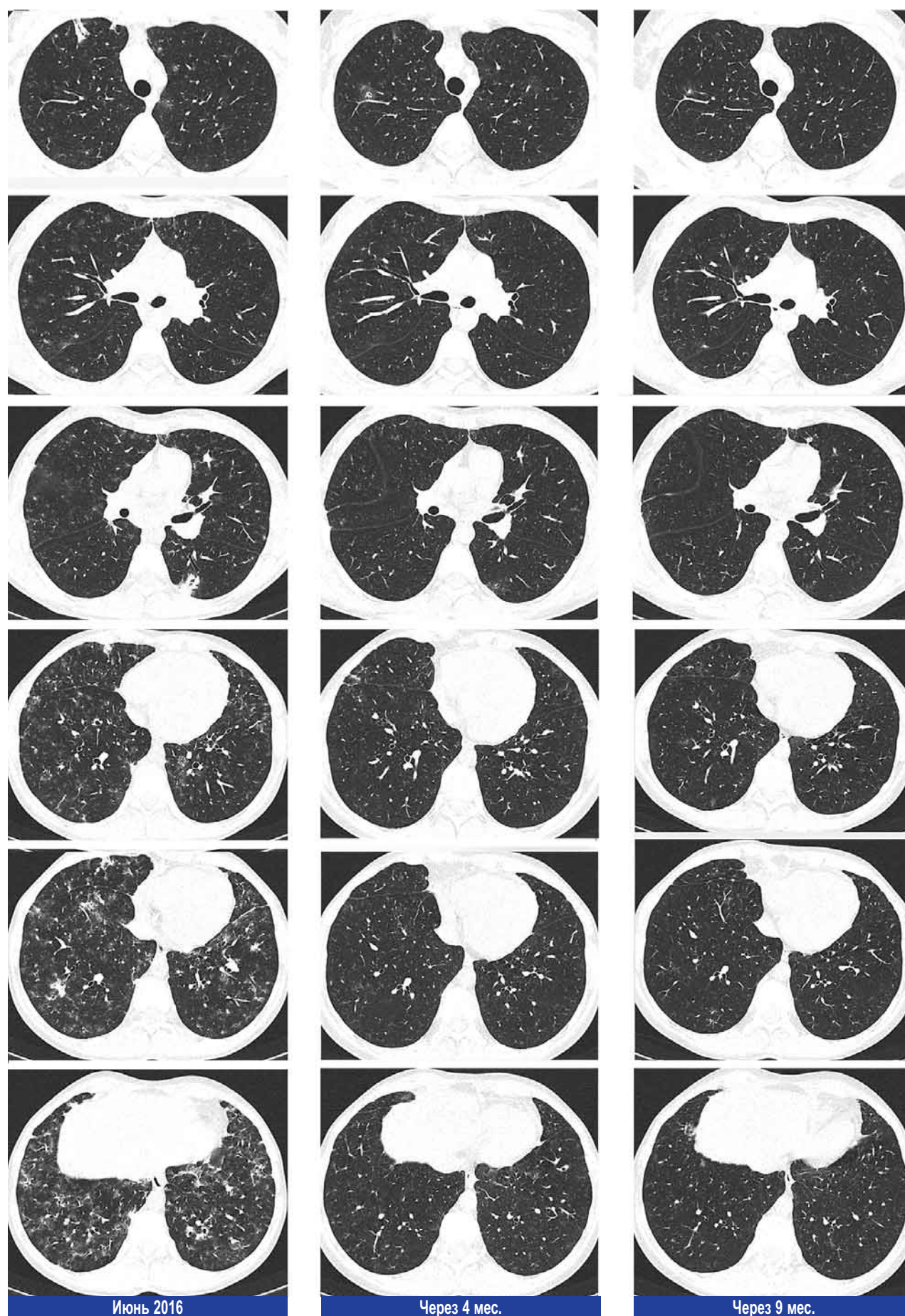


Рис. 4. То же наблюдение в динамике. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки К. в процессе лечения
Figure 4. Chest CT scans of the patient K. during the treatment

5. Liebow A.A., Carrington C.B. The interstitial pneumonias. In: Simon M., Potchen E.J., LeMay M., eds. *Frontiers of pulmonary radiology*. New York: Grune and Stratton; 1969: 102–141.
6. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония — классификация и патологическая анатомия. *Практическая пульмонология*. 2013; (2): 51–55.
7. Охонская Л.В., Додонов К.Н., Фомин Ю.А., Улюкин И.М. К вопросу о лимфоидной интерстициальной пневмонии на фоне перинатальной ВИЧ-инфекции. *Terra Medica*. 2015; 3 (81): 26–31. Доступно на <http://www.terramedica.spb.ru/node/325> [Дата обращения 06.03.18].
8. Ameratunga R., Woon S.T., Gillis D. et al. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous subcutaneous immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 174 (2): 203–211. DOI: 10.1111/cei.12178.
9. Усенова О.П., Габдуллина Д.М., Моренко М.А., Ковзель Е.Ф. Первичный иммунодефицит: общая переменная иммунная недостаточность. *Клиническая медицина Казахстана*. 2016; 1 (39): 16–19.
3. Shmelev E.I. What should a physician know about interstitial lung diseases? *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2003; (3): 3–6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chto-dolzhen-znat-vrach-ob-interstitsialnyh-boleznyah-legkih> [Accessed: March 06, 2018] (in Russian).
4. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
5. Liebow A.A., Carrington C.B. The interstitial pneumonias. In: Simon M., Potchen E.J., LeMay M., eds. *Frontiers of pulmonary radiology*. New York: Grune and Stratton; 1969: 102–141.
6. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Idiopathic interstitial pneumonia, classification and pathology. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2013; (2): 51–55 (in Russian).
7. Okhonskaya L.V., Dodonov K.N., Fomin Yu.A., Ulyukin I.M. About lymphoid interstitial pneumonia in patients with perinatal HIV infection. *Terra Medica*. 2015; 3 (81): 26–31. Available at: <http://www.terramedica.spb.ru/node/325> [Accessed: March 06, 2018] (in Russian).
8. Ameratunga R., Woon S.T., Gillis D. et al. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous subcutaneous immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 174 (2): 203–211. DOI: 10.1111/cei.12178.
9. Usenova O.P., Gabdullina D.M., Morenko M.A., Kovzel' E.F. Primary immune deficiency: common variable immune deficiency. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana*. 2016; 1 (39): 16–19 (in Russian).

Поступила 06.03.18

References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Shmelev E.I. Differential diagnosis of interstitial lung diseases. *Consilium Medicum*. 2003, 5 (4): 176–181 (in Russian).

Received March 06, 2018

К вопросу о дифференциальной диагностике ANCA-позитивного генерализованного саркоидоза и ANCA-ассоциированного полиангиита

Г.Б.Ковальский¹, Б.М.Ариэль¹, В.А.Волчков², И.А.Данилова¹, А.Г.Полиевец¹

1 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

Информация об авторах

Ковальский Георгий Борисович — д. м. н., профессор, начальник Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»; тел.: (812) 338-48-60; e-mail: gpab@list.ru

Ариэль Борис Михайлович — д. м. н., профессор, председатель консультативно-методического экспертного совета патологоанатомической службы Санкт-Петербурга при Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»; тел. (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru

Волчков Владимир Анатольевич — д. м. н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-64-54; e-mail: volchkovva@mail.ru

Данилова Ирина Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая Выборгским межрайонным централизованным патологоанатомическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»; тел.: (812) 338-94-10; e-mail: IMD@rambler.ru

Полиевец Александра Геннадьевна — врач-патологоанатом Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»; тел.: (812) 338-9495; e-mail: skolopendra@yandex.ru

Резюме

Приводится секционный случай, на примере которого обсуждаются клинико-анатомические особенности хронически текущего генерализованного саркоидоза с преимущественным поражением легких (обширный двусторонний пневмосклероз) и почек (интерстициальный нефрит с сегментарным гломерулосклерозом) у больной 65 лет. В условиях многолетней гормонотерапии прогрессирование заболевания у данной больной удалось существенно замедлить. Особенностью саркоидоза явился ярковыраженный васкулит, что дало повод к заключительному прижизненному диагнозу ANCA-ассоциированного полиангиита. На фоне тяжелой анемии и вторичного иммунодефицита, в т. ч. вследствие продолжительной гормонотерапии саркоидоза, в терминальный период заболевание осложнилось легочной инфекцией с развитием респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности, послужившей непосредственной причиной смерти. Важнейшую роль при диагностике в данном секционном случае сыграло комплексное патологоанатомическое исследование с использованием иммуногистохимических методов.

Ключевые слова: саркоидоз, ANCA-полиангиит, пневмосклероз, интерстициальный нефрит, респираторный дистресс-синдром.

Для цитирования: Ковальский Г.Б., Ариэль Б.М., Волчков В.А., Данилова И.А., Полиевец А.Г. К вопросу о дифференциальной диагностике ANCA-позитивного генерализованного саркоидоза и ANCA-ассоциированного полиангиита. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 496–502. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-3-496-502

To the issue of differential diagnosis of ANCA-positive generalized sarcoidosis and ANCA-associated polyangiitis

Georgiy B. Koval'skiy¹, Boris M. Ariel'¹, Vladimir A. Volchkov², Irina A. Danilova¹, Aleksandra G. Poliyevets¹

1 – Saint-Petersburg City State Pathological Bureau: Uchebnyy per. 5, Saint Petersburg, 194354, Russia;

2 – Saint-Petersburg City State Multidisciplinary Hospital No.2: Uchebnyy per. 5, Saint Petersburg, 194354, Russia

Author information

Georgiy B. Koval'skiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 338-48-60; e-mail: gpab@list.ru

Boris M. Ariel', Doctor of Medicine, Professor, Member of Council Board of Saint-Petersburg Pathological Service, Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru

Vladimir A. Volchkov, Doctor of Medicine, Professor, Hospital Chief, Saint-Petersburg City State Multidisciplinary Hospital No.2; tel.: (812) 338-64-54; e-mail: volchkovva@mail.ru

Irina A. Danilova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Vyborg Interregional Central Pathological Division, Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 338-94-10; e-mail: IMD@rambler.ru

Aleksandra G. Poliyevets, a pathologist, Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 338-94-95; e-mail: skolopendra@yandex.ru

Abstract

An autopsy case of a female patient of 65 years old was reported in the article. This case demonstrated clinical and anatomical features of chronic generalized sarcoidosis with predominant lesion of the lungs (extended bilateral fibrosis) and the kidneys (interstitial nephritis with segmental glomerulosclerosis). Long-term steroid therapy resulted in a significant slowing progression of the disease. This case was characterized by a prominent vasculitis which caused the misdiagnosis of ANCA-associated polyangiitis. Severe anemia and secondary immunodeficiency that were partially drug-induced due to the long-term steroid therapy were other manifestations of this disease. The advanced disease was complicated by lower respiratory tract infection, acute respiratory distress-syndrome, and multiple organ dysfunction that caused the patient's death. A comprehensive pathological investigation including immunohistochemistry had the crucial role for the final diagnosis.

Key words: sarcoidosis, ANCA-associated polyangiitis, pulmonary fibrosis, interstitial nephritis, acute respiratory distress-syndrome.

For citation: Koval'skiy G.B., Ariel' B.M., Volchkov V.A., Danilova I.A., Poliyevets A.G. To the issue of differential diagnosis of ANCA-positive generalized sarcoidosis and ANCA-associated polyangiitis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 496–502 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-496-502

Согласно современным представлениям, саркоидоз есть системная патология, подоплекой которой служат морфофункциональные изменения системы фагоцитирующих моноцитов [1]. При гистологическом исследовании легких, внутригрудных лимфатических узлов (ЛУ) и других органов определяются небольшие эпителиоидноклеточные гранулемы с многоядерными гигантскими клетками Лангханса. Наряду с этим отмечается развитие васкулитов, когда в стенках сосудов выявляются аналогичные гранулематозные изменения [2]. При саркоидозе преобладает продуктивная воспалительная реакция, следствием которой является отсутствие в гранулемах, в отличие от туберкулеза, некротических изменений. Конечным этапом естественной эволюции гранулемы или ее терапевтического патоморфоза в условиях современной гормонотерапии является рассасывание или рубцевание [3–5].

Системная природа саркоидоза сказывается в вовлечении сосудов не только легких и ЛУ, но и паренхиматозных органов. Типичными гистологическими особенностями в таком случае являются значительное утолщение стенок сосудов вследствие пролиферации эндотелиальных клеток и миоэластоза с последующим склерозом, гиалинозом и вовлечением периваскулярной паренхимы [6]. Неудивительно, что системный саркоидоз с генерализованным васкулитом порою протекает под маской ANCA-позитивного микроваскулита с клинической симптоматикой, известной по многим работам отечественных и зарубежных авторов [7]. Иными словами, васкулиты — столь же неперенный атрибут саркоидоза, что и гранулематозные изменения во внутренних органах, хотя последним обычно уделяется большее и преимущественное внимание¹ [8–10].

Важно подчеркнуть и отсутствие абсолютной нозологической специфичности ANCA-статуса, характеризующегося формированием в норме отсутствующих цитоплазматических, перинуклеарных и атипических аутоантител к цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов¹. Так, ANCA-антитела выявляются при инфекционном эндокардите и ряде воспалительных заболеваний кишечника — неспецифическом язвенном колите и болезни Крона [11, 12].

При хроническом течении саркоидоза наблюдается распространенный пневмофиброз с последующим развитием легочного сердца и тяжелой дыхательной недостаточности. Последняя, как правило, является одним из его типичных осложнений и служит непосредственной причиной смерти. Другим серьезным осложнением, в т. ч. обусловленным гормонотерапией, является присоединение инфекции (чаще вирусной). Это накладывает свой отпечаток на стабильную клинко-микроскопическую картину саркоидоза, в известной мере сохраняющего морфологические признаки, обнаруживаемые при целенаправленном поиске. При двухлетней длительности (до постановки диагноза) хронически текуще-

го саркоидоза (в среднем) летальность в течение 5 лет не превышает 4 % [13].

При дифференциальной диагностике генерализованного саркоидоза принимается во внимание почти исключительно та или иная форма генерализованного туберкулеза, что в некоторых случаях может привести к ошибке. Для ее исключения необходимо проведение специального анализа, одним из поучительных примеров которого служит представленный секционный случай.

Больная Я. 65 лет, длительно наблюдавшаяся в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург) по поводу саркоидоза легких II стадии, морфологически верифицированного в 2007 г., т. е. за 9 лет до летального исхода, на биопсийном материале в том же лечебном учреждении, госпитализирована в августе 2016 г. в тяжелом состоянии. При поступлении выявлены сухой кашель, одышка, слабость, анемия (эритроциты — $2,5 \times 10^{12}$ / л, гемоглобин — 74,5 г / л, гематокрит — 22,8 %), признаки острой почечной (креатинин — 649 мкмоль / л, мочевины — 43,1 ммоль / л; олиго-, лейкоцит-, эритроцит- и цилиндрурия) и печеночноклеточной (аланинаминотрансфераза — 80 ед / л, аспартатаминотрансфераза — 63 ед / л) недостаточности. С 2008 по 2013 гг. получала глюкокортикостероиды и плазмаферез. Впоследствии отмечены длительные неконтролируемые перерывы в приеме лекарств из-за ухудшения общего состояния.

По результатам последних исследований (май 2016 г.), находилась в стабильном состоянии; наблюдались интерстициальные изменения легких в сочетании с лимфаденопатией ЛУ средостения минимальной степени. Настоящее ухудшение возникло остро, с нарастания одышки, выраженной слабости, болей в грудной клетке и крупных суставах. Рентгенологически и на компьютерной томограмме отмечены двусторонние резковыраженные интерстициально-инфильтративные изменения легких (рис. 1). Проводилась комплексная консервативная терапия, на 2-е сутки госпитализации начата искусственная вентиляция легких. На 6-е сутки по жизненным показаниям выполнен гемодиализ. На 9-е

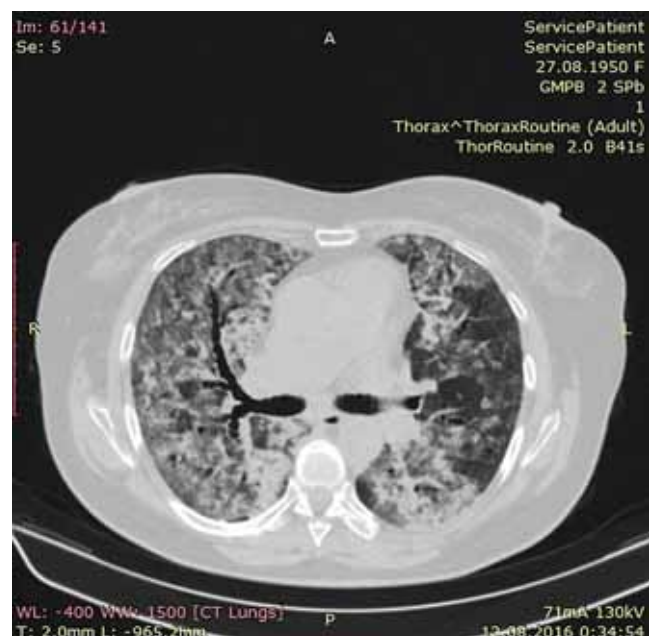


Рис. 1. Компьютерная томограмма легких. Двусторонние резковыраженные интерстициально-инфильтративные изменения
Figure 1. CT scans of the lungs. Prominent bilateral interstitial and infiltrative lesions

¹ Ляликов С.А., Тихон Н.М. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие. Минск: Вышэйшая школа; 2015.

сутки иммунологически верифицирован ANCA-позитивный статус — антитела к цитоплазме нейтрофилов (pANCA) в титре 1 : 1 280 (перинуклеарный тип свечения) и антинуклеарный фактор в титре 1 : 320 (гомогенный тип свечения). Клиническое представление о больной: ANCA-ассоциированный микроскопический полиангиит с поражением легких и почек и необходимостью цитостатической терапии. При этом диагностированный на догоспитальном этапе саркоидоз легких (II стадия, фаза стабилизации) рассматривался наряду с патологией почек (правосторонний нефроптоз; кисты синуса; мочекаменная болезнь; хронический пиелонефрит вне обострения) в качестве сопутствующей хронической патологии, по определению не имеющей этиологической и патогенетической связи с основным заболеванием².

Состояние больной прогрессивно ухудшалось. На 11-е сутки госпитализации при нарастании легочной гипертензии, острой дыхательной и почечной недостаточности (асистолия, неэффективность реанимационных мероприятий, проведенных в полном объеме) констатируется биологическая смерть, клинически верифицированная причина которой — прогрессирующая полиорганная недостаточность.

На аутопсийном материале основные изменения выявлены в легких, ЛУ и почках. Легкие увеличены в размерах, значительно уплотнены, на большем протяжении безвоздушны, без видимых изменений плевры. На разрезе — мелкие сероватые очаги, чередующиеся с участками полнокровия и западающими с поверхности тонкими, очень плотными белесоватыми прослойками.

Гистологически — полиморфные изменения: стенки крупных бронхов с тотальной атрофией подслизистых желез, выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, десквамацией эпителия, перибронхиальным фиброзом. В просвете мелких бронхов — слущенный эпителий, обилие сегментоядерных лейкоцитов. В паренхиме легких — отсутствие типовой гистоархитектоники за счет преобладания безвоздушных зон в виде полей резчайшего фиброза с выраженной диффузной лимфоплазмочитарной инфильтрацией и примесью сегментоядерных лейкоцитов. На этом фоне в просвете значительной части альвеол — немногочисленные сегментоядерные лейкоциты и преимущественно гемолизированные эритроциты, слущенный альвеолярный эпителий и гомогенные розовые массы; единичные мелкие альвеолы — с расширенным просветом, наличием гиалиновых мембран, неравномерным скоплением фибрина различной степени зрелости (в т. ч. частично организованного).

Резко склерозированные и инфильтрированные лейкоцитами межальвеолярные перегородки содержат многочисленные, расположенные как отдельно и небольшими группами так и в составе мелких фибрированных некротических гранул; гигантские многоядерные клетки с внутрицитоплазматическими включениями типа астероидных телец и лимфоидным «валом» по периферии

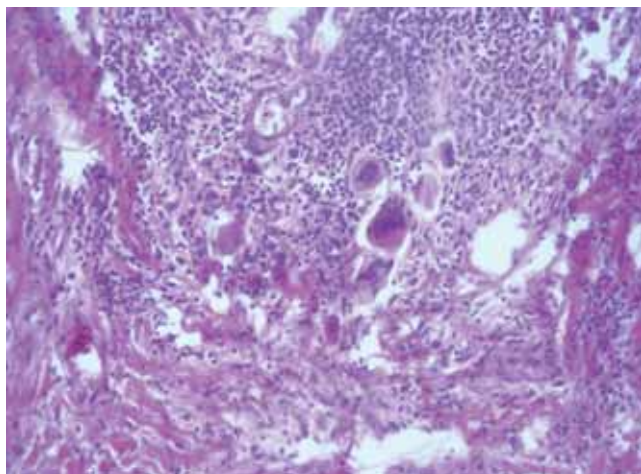


Рис. 2. Ткань легкого с гранулемой саркоидного типа. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 150$
Figure 2. The lung tissue sample with sarcoid granulomas. Hematoxylin and eosin staining (magnification 150 $\times$)

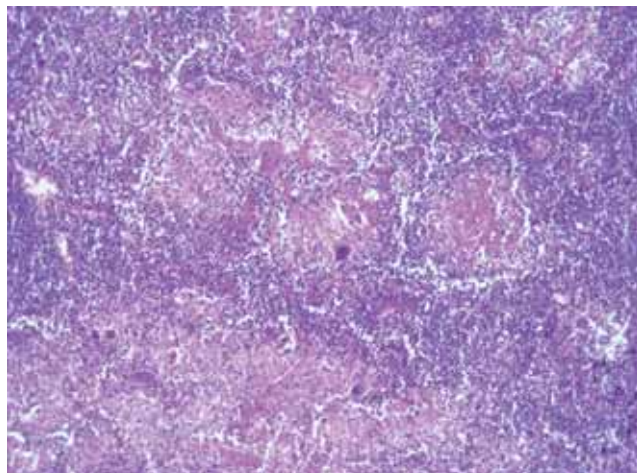


Рис. 3. Регионарный лимфатический узел. Многочисленные гранулемы саркоидного типа. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Figure 3. A regional lymph node. Multiple sarcoid granulomas. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$)

(рис. 2), большое количество новообразованных тонкостенных сосудов, очаговые свежие кровоизлияния. Просвет сосудов (ветви легочной артерии) — преимущественно мелкого калибра, обтурирован фибриновыми тромбами. На этом фоне имеются немногочисленные сохранившиеся бронхиолы с выраженной пролиферацией эпителия и плоскоклеточной метаплазией.

Данная морфологическая картина имеет сложный генез и, по всей видимости, обусловлена как наиболее давними — хроническими изменениями в структуре саркоидоза (выраженный пневмосклероз, фиброзирующиеся некротические эпителиоидноклеточные гранулемы с распространенной гигантоклеточной реакцией), так и острыми (сроком до 3–5 дней), клинически нераспознанными воспалительными изменениями, характеризующими развитие и прогрессирование острой фазы диффузного альвеолярного повреждения (фибриновые тромбы в просвете сосудов, острые расстройства микроциркуляции в легочной ткани, депонирование фибрина и гиалиновые мембраны в просвете альвеол, реактивный острый альвеолит). Имеющиеся наряду с этим изменения части бронхов (десквамация эпителия, лейкоцитарный характер воспалительного экссудата) имеют характер неспецифической бактериальной инфекции с менее существенным патогенетическим и танатогенетическим значением. Такие представления о бактериальной природе острых патологических изменений подтверждены отрицательными результатами комплексного иммуногистохимического (ИГХ) исследования (*Adenovirus*, *RS-virus*, *HSV 1&2*, *CMV* / антитела соответственно *Thermo Vector Lab*, *DBS*, *Thermo*, США).

ЛУ увеличены в размерах: прикорневые — до 1 см, паратрахеальные — до 2 см в диаметре. Перибронхиальные ЛУ — с резко выраженным фиброзом, очаговым антракозом, многоядерными гигантскими клетками, окруженными мелкими лимфоцитами (рис. 3).

Почки незначительно увеличены в размерах, на разрезе определяется четкая граница коркового и мозгового слоев, а также красный крап на серовато-белом фоне. При гистологическом исследовании обнаруживается расширение и умеренное полнокровие сосудов, склероз стенок артериол. Клубочки с интракапиллярной лейкоцитарной инфильтрацией, пролиферацией нефротелия с формированием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний, атрофией или сегментарным (в единичных случаях глобальным) склерозом капиллярных петель. Эпителий извитых канальцев с выраженной белковой (зернистой) дистрофией и очаговым некрозом. Мозговое вещество полнокровное, в нем имеются дистрофические изменения эпителия прямых канальцев, очаговая умеренная лимфоцитарная инфильтрация паренхимы, единичные мелкие макрофагальные гранулемы без некроза с немногочисленными гигантскими многоядерными клетками,

² Пальцев М.А., Коваленко В.Л., Аничков Н.М. Руководство по биопсийно-секционному курсу: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. М.: Медицина; 2004.

окруженными лимфоцитами; выраженный очаговый фиброз. Эти гистологические особенности характерны для саркоид-ассоциированного интерстициального нефрита с полулуниями на различных этапах их формирования (рис. 4). Гранулемы аналогичного гистологического строения также обнаружены в паренхиме печени и в эпикарде (рис. 5, 6). При окраске по Цилю–Нельсену кислотоустойчивые бактерии в очагах гранулематозного воспаления не определяются, что подтверждено отрицательными результатами выявления при помощи ИГХ антигенного микобактериального комплекса.

В диагностике саркоидоза трудно переоценить важнейшую роль комплексного морфологического исследования. Так, частота микроскопического выявления заболевания на секционном материале (Мальме, Швеция) в 10 раз превышала аналогичный прижизненный клинко-рентгенологический показатель². Общепринято, что диагноз саркоидоз устанавливается при наличии неопровержимых клинко-рентгенологических и лабораторных данных с неперенным гистологическим подтверждением [14, 15]. При этом необходимо одновременное выявление гранулем не менее чем в двух различных органах, например, в легких и ЛУ.

В таком аспекте сопоставление анамнестических, клинко-рентгенологических и собственных патологоанатомических данных позволило убедительно верифицировать генерализованный саркоидоз с гистологически документированными полиорганными (легкие, медиастинальные ЛУ, печень, почки, эпикард) мелкими рубцующимися эпителиоидноклеточными гранулемами с многоядерными гигантскими клетками. При этом прогрессирование хронически протекающего заболевания с преимущественным поражением легких (обширный двусторонний пневмосклероз) и почек (интерстициальный нефрит с сегментарным гломерулосклерозом) удалось существенно замедлить в условиях многолетней гормонотерапии.

В статье *M.Auinger et al.* [15] высказывается интересная гипотеза о том, что сочетание гломерулонефрита с полулуниями и саркоидоза указывает либо на пока неизвестную патогенетическую связь между ними, либо на их случайное совпадение. Поскольку механизм повреждения клубочков при саркоидозе неясен, дальнейшему исследованию подлежат, очевидно, обе возможности.

Летальный исход в данном наблюдении типичен для саркоидоза, нередко осложняющегося присоединением инфекционной (вирусно-бактериальной, грибковой) патологии. В приведенном случае наиболее вероятна бактериальная природа острого гнойного бронхита и бронхопневмонии (отрицательные ИГХ-результаты вирусной контаминации и бактериоскопического исследования на патогенные бактерии и грибы). Неблагоприятному развитию инфекционного процесса способствовало и его осложнение синдромом острой дыхательной недостаточности (респираторный дистресс-синдром) на фоне тяжелой анемии и вторичного иммунодефицита, в т. ч. вследствие продолжительной гормонотерапии саркоидоза. Клинически диагностированная полиорганная недостаточность терминального пери-

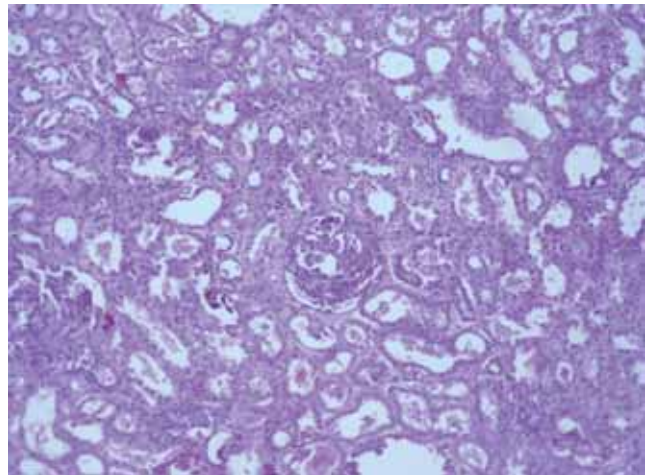


Рис. 4. Почки. Клубочки с формированием клеточных и фибрино-клеточных полулуний. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 150$

Figure 4. The kidneys. The glomeruli with forming cellular and fibrous crescents. Hematoxylin and eosin staining (magnification 150 $\times$)

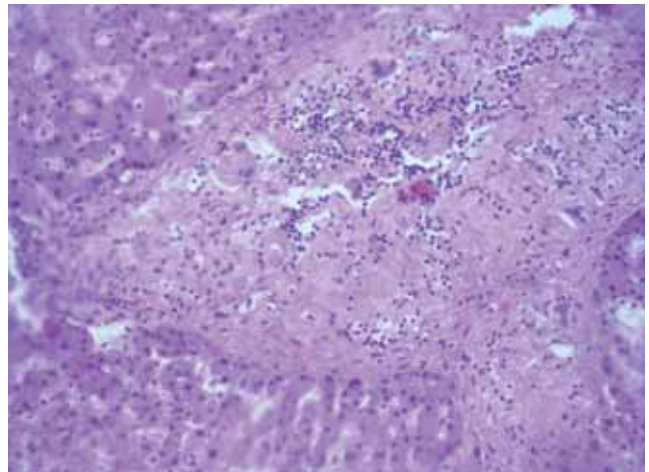


Рис. 5. Печень. Гранулема саркоидного типа с гигантскими клетками. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 150$

Figure 5. The liver. A sarcoid granuloma with giant cells. Hematoxylin and eosin staining (magnification 150 $\times$)

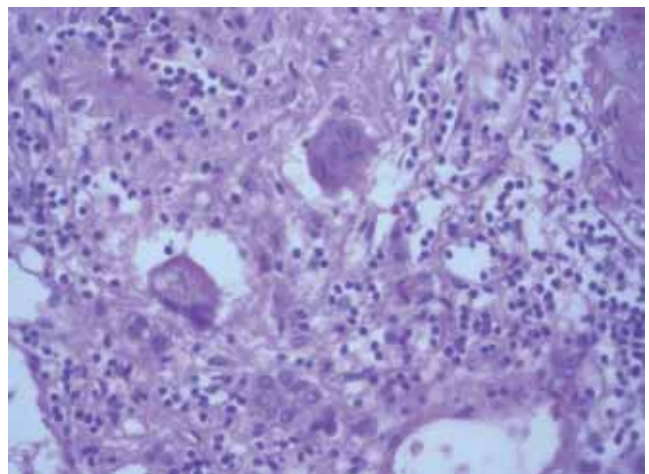


Рис. 6. Эпикард. Гранулема саркоидного типа с гигантскими клетками. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 250$

Figure 6. The epicardium. A sarcoid granuloma with giant cells. Hematoxylin and eosin staining (magnification 250 $\times$)

ода подтверждена комплексом морфологических находок.

О глубоких иммунных нарушениях при саркоидозе могут свидетельствовать выявляемые в гранулемах цитокины типа интерлейкин-2, интерферон- γ и фактор некроза опухоли- β , цитокины, продуцируемые Th1-лимфоцитами, а также GM-CSF и лимфотоксины- β [14]. Важно подчеркнуть, что именно положительный аутоантителы профиль больной послужил причиной клинической гиподиагностики саркоидоза и, соответственно, гипердиагностики ANCA-ассоциированного полиангиита, **не подтвердившегося при патологоанатомическом исследовании секционного материала, на котором признаки васкулита не определялись**. Объективной причиной подобного клинко-диагностического казуса является труднейшая **прижизненная клиническая** диагностика васкулитов. Их общими проявлениями являются лихорадка, периферическая и прикорневая лимфаденопатия, артралгия, миалгия, склерит, иридоциклит, а также вовлечение легких, почек и т. п. [16].

В современной классификации [17] выделяется ANCA-ассоциированный некротизирующий и негранулематозный васкулит в качестве самостоятельной нозологической формы *sui generis*, тогда как продукция аутоантител в рассматриваемом наблюдении характеризует аутоиммунную васкулопатию без некрозов, неразрывно связанную с саркоидозом. При артериографии у 50 % больных саркоидозом обнаруживается поражение как эластических и эластомышечных, так и мелких сосудов кожи, легких, ЛУ, синовиальных оболочек, костного мозга, печени, трахеи, склеры [18]. Частота обнаружения саркоид-ассоциированных васкулитов в трансбронхиальных и открытых легочных биоптатах составляет $\frac{1}{2}$ и $\frac{2}{3}$ случаев соответственно. При этом хронический воспалительный лимфоплазмодитарный инфильтрат может напоминать как параспецифические, так и специфические гранулематозные реакции при туберкулезе с инфильтрацией стенок сосудов эпителиоидными и гигантскими клетками [6].

Еще одной причиной клинической гиподиагностики саркоидоза могла быть принципиальная редкость (1–10 %) вовлечения почек при этой патологии [19, 20]. В данном случае гистологически наблюдался один из трех возможных вариантов саркоидоза почек в виде интерстициального нефрита.

Несомненно, что ключевое диагностическое значение при саркоидозе имеют клинко-рентгенологические и лабораторные данные [21]. Гистологическое исследование биоптата с характерными гранулематозными эпителиоидно-гигантоклеточными изменениями лишь подтверждает клинический диагноз. Нет ни малейших оснований опираться на изолированные гистологические данные при отсутствии клинических представлений о саркоидозе, что подтверждается тщательным ежегодным анализом его ошибочной клинической диагностики.

Результаты проведенного морфологического исследования также коррелируют и с 9-летними догоспитальными клиническими представлениями о боль-

ной. Ими нельзя пожертвовать в угоду однократному обнаружению ANCA-показателей в терминальном периоде заболевания, осложнившегося развитием пневмонии и респираторного дистресс-синдрома, при которых становится правилом лейкоцитоклазия во всей полноте ее патогенетической значимости.

По данным литературы последних лет показано, что проблемы дифференциальной диагностики ANCA-ассоциированного васкулита и другой патологии многочисленны и разнообразны. В отношении данного наблюдения речь идет в первую очередь о дифференциальной диагностике с различной патологией инфекционного генеза, в т. ч. хроническим гепатитом С [22–24].

Очевидно, системные клинко-морфологические проявления саркоидоза иллюстрируют интегрирующий закон патогенеза, сформулированный И.В.Давыдовским [25], согласно которому «разные этиологические факторы могут приводить в действие на конечном этапе ее развития или аналогичный клинко-анатомический комплекс». В связи с этим комплекс клинко-лабораторных, анамнестических, патогенетических, морфологических особенностей генерализованного саркоидоза не исключает наличия ANCA-позитивных форм заболевания и требует их учета с целью эффективной прижизненной дифференциальной диагностики с ANCA-ассоциированным полиангиитом.

По мнению И.В.Двораковской и соавт. [26], наличие характерной клинко-рентгенологической симптоматики и эпителиоидноклеточных гранул при отсутствии признаков опухолевого роста и бактериоскопически подтвержденных микобактерий, патогенных грибов, паразитов приближает диагностическую вероятность саркоидоза к достоверности. Следовательно, ключ к дифференциальной диагностике саркоидоза во всей совокупности гранулематозной патологии — это, как ни парадоксально, отсутствие этиологического фактора, а не его выявление.

Заключение

Таким образом, сопоставление клинических и патологоанатомических данных дает основание считать, что в данном случае имеет место не ANCA-ассоциированный полиангиит, диагностированный прижизненно, а хронический генерализованный саркоидоз с поражением легких (двусторонний субтотальный пневмофиброз), перибронхиальных ЛУ (продуктивный гранулематозный лимфаденит), почек (сочетание продуктивного гранулематозного интерстициального нефрита и подострого быстро прогрессирующего экстракапиллярного продуктивного сегментарно-глобального гломерулонефрита с полулуниями, формирующий вторичный нефросклероз), печени (продуктивный гранулематозный гепатит) и сердца (продуктивный гранулематозный эпикардит). Аналогичный редкий случай сочетания саркоидоза и гломерулонефрита с полулуниями описан М. Ауингер и др. [15].

Благодарности

Авторы выражают сердечную благодарность д. м. н. В.Е.Кареву за проведение иммуногистохимического исследования.

Acknowledgements

The authors express the heartfelt gratitude to V.E.Karev, Doctor of Medicine, for performing immunohistochemical investigation.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

Литература

1. Самцов А.В., Илькович М.М., Потекаев Н.С. Саркоидоз. СПб: Невский Диалект; 2001.
2. Agrawal V., Crisi G.M., D'Agati V.D., Freda B.J. Renal sarcoidosis presenting as acute kidney injury with granulomatous interstitial nephritis and vasculitis. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (2): 303–308. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.09.025.
3. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Евфимьевский В.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов). *Проблемы туберкулеза и болезни легких.* 2003; 80 (6): 51–64.
4. Scadding J.G., Mitchell D.N. Sarcoidosis. London: Chapman and Hall; 1985.
5. Илькович М.М., А.Н. Кокосов. Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. СПб: Нордмедиздат; 2005.
6. Ариэль Б.М., Двораковская И.В. Диагностика саркоидоза. *Библиотека патологоанатома. Научно-практический журнал им. Н.Н.Аничкова.* 2005; 66.
7. Чудинов А.Л., Беляева И.Б., Мазуров В.И., Шемеровская Т.Г. Особенности клинического течения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова.* 2014; 6 (1): 14–19.
8. Churg A., Churg A., eds. Systemic vasculitides. New York: Igaku-Shoin; 1991.
9. Fernandes S.R., Singen B.H., Hoffman G.S. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2000; 30 (1): 33–46. DOI: 10.1053/sarh.2000.8364.
10. Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum. Pathol.* 1992; 23 (11): 1216–1223.
11. Langlois V., Lesourd A., Girszyn N. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (3): e2564. DOI: 10.1097/MD.0000000000002564.
12. Schoepfer A.M., Schaffer T., Mueller S. et al. Phenotypic associations of Crohn's disease with antibodies to flagellins A4-Fla2 and Fla-X, ASCA, p-ANCA, PAB, and NOD2 mutations in a Swiss cohort. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2009; 15 (9): 1358–1367. DOI: 10.1002/ibd.20892.
13. Siltzbach L.E., James D.G., Turiaf J. et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am. J. Med.* 1974; 57: 847–852.
14. Визель А.А., ред. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: Издательство «ФЭН», Академия наук РТ; 2004.
15. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М.: Медицина; 1975.
16. Auinger M., Irsigler K., Breiteneder S., Ulrich W. Normocalcaemic hepatorenal sarcoidosis with crescentic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12 (7): 1474–1477.
17. Повзун С.А. Первичные системные васкулиты. *Библиотека патологоанатома. Научно-практический журнал им. Н.Н.Аничкова.* 2015; 163.

18. Travis W.D., Colby T.V., Koss M.M. et al. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Atlas of nontumor pathology. Washington: FIP/ARP; 2002.
19. Пасечников С.П., Андреев А.А. Поражение органов мочевой и мужской половой систем при саркоидозе. *Медицинские новости.* 1996; (6): 11–13.
20. Colvin R.B., Chang A. et al. Diagnostic Pathology: Kidney Diseases. Elsevier; 2016.
21. Майская М.Ю., Двораковская И.В., Ариэль Б.М. Дифференциальная диагностика социально значимых гранулематозов. *Библиотека патологоанатома. Научно-практический журнал им. Н.Н.Аничкова.* 2013; 143: 22–27.
22. Андросова Т. В., Козловская Л. В., Таранова М.В. и др. Трудности дифференциальной диагностики поражения почек у больного инфекционным эндокардитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (6): 84–88.
23. Langlois V., Marie I. Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis: Literature review. *Rev. Med. Interne.* 2017; 38 (7): 450–457. DOI: 10.1016/j.revmed.2016.12.018 (in French).
24. Satoskar A.A., Suleiman S., Ayoub I. et al. Staphylococcus infection-associated GN – Spectrum of IgA staining and prevalence of ANCA in a single-center cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (1): 39–49. DOI: 10.2215/CJN.05070516.
25. Kamar F.B., Hawkins T.L.A. Antineutrophil cytoplasmic antibody induction due to infection: A patient with infective endocarditis and chronic hepatitis C. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2016; 2016: ID 3585860. DOI: 10.1155/2016/3585860.
26. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина; 1969.
27. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А. и др. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. *Архив патологии.* 2014; 76 (1): 27–31. Доступно на: <https://www.mediaphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/1/030004-1955201415> [Дата обращения 09.07.17].

Поступила 10.07.17

References

1. Samtsov A.V., Il'kovich M.M., Potekayev N.S. Sarcoidosis. Saint-Peterburg: Nevskiy Dialekt; 2001 (in Russian).
2. Agrawal V., Crisi G.M., D'Agati V.D., Freda B.J. Renal sarcoidosis presenting as acute kidney injury with granulomatous interstitial nephritis and vasculitis. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59 (2): 303–308. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.09.025.
3. Borisov S.E., Solov'yeva I.P., Evfim'yevskiy V.P. et al. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Problemy tuberkuleza i bolezni legkikh.* 2003; 80 (6): 51–64 (in Russian).
4. Scadding J.G., Mitchell D.N. Sarcoidosis. London: Chapman and Hall; 1985.
5. Il'kovich M.M., A.N. Kokosov. Interstitial Lung Diseases: A Practical Handbook. Saint-Peterburg: Nordmedizdat; 2005 (in Russian).
6. Ariel' B.M., Dvorakovskaya I.V. Diagnosis of sarcoidosis. *Библиотека патологоанатома. Научно-практический журнал им. Н.Н.Аничкова.* 2005; 66 (in Russian).
7. Chudinov A.L., Belyayeva I.B., Mazurov V.I., Shemerovskaya T.G. A clinical course of ANCA-associated systemic vasculitis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medi-*

- tsinskogo universiteta im. I.I.Mechnikova*. 2014; 6 (1): 14–19 (in Russian).
8. Churg A., Churg J., eds. Systemic vasculitides. New York: Igaku-Shoin; 1991.
9. Fernandes S.R., Singen B.H., Hoffman G.S. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin. Arthritis Rheum*. 2000; 30 (1): 33–46. DOI: 10.1053/sarh.2000.8364.
10. Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum. Pathol*. 1992; 23 (11): 1216–1223.
11. Langlois V., Lesourd A., Girszyn N. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (3): e2564. DOI: 10.1097/MD.0000000000002564.
12. Schoepfer A.M., Schaffer T., Mueller S. et al. Phenotypic associations of Crohn's disease with antibodies to flagellins A4-Fla2 and Fla-X, ASCA, p-ANCA, PAB, and NOD2 mutations in a Swiss cohort. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2009; 15 (9): 1358–1367. DOI: 10.1002/ibd.20892.
13. Siltzbach L.E., James D.G., Turiaf J. et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am. J. Med*. 1974; 57: 847–852.
14. Vize' A.A., ed. Sarcoidosis: from a hypothesis to the practice. Kazan': Izdatel'stvo «FEN», Akademiya nauk RT; 2004 (in Russian).
15. Rabukhin A.E., Dobrokhotova M.N., Tonitrova N.S. Sarcoidosis. Moscow: Meditsina; 1975 (in Russian).
16. Auinger M., Irsigler K., Breiteneder S., Ulrich W. Normocalcaemic hepatorenal sarcoidosis with crescentic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1997; 12 (7): 1474–1477.
17. Povzun S.A. Primary systemic vasculitis. *Biblioteka patologoanatom. Nauchno-prakticheskiy zhurnal im. N.N.Anichkova*. 2015; 163 (in Russian).
18. Travis W.D., Colby T.V., Koss M.M. et al. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Atlas of nontumor pathology. Washington: FIP/ARP; 2002.
19. Pasechnikov S.P., Andreyev A.A. Urinary and male genital disease in sarcoidosis. *Meditsinskiye novosti*. 1996; (6): 11–13 (in Russian).
20. Colvin R.B., Chang A. et al. Diagnostic Pathology: Kidney Diseases. Elsevier; 2016.
21. Mayskaya M.Yu., Dvorakovskaya I.V., Ariel' B.M. Differential diagnosis of socially significant granulomatosis. *Biblioteka patologoanatom. Nauchno-prakticheskiy zhurnal im. N.N.Anichkova*. 2013; 143: 22–27 (in Russian).
22. Androsova T.V., Kozlovskaya L.V., Taranova M.V. et al. Difficulties of differential diagnosis of renal disease in patients with infectious endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (6): 84–88 (in Russian).
23. Langlois V., Marie I. Antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with infective endocarditis: Literature review. *Rev. Med. Interne*. 2017; 38 (7): 450–457. DOI: 10.1016/j.revmed.2016.12.018 (in French).
24. Satoskar A.A., Suleiman S., Ayoub I. et al. Staphylococcus infection-associated GN – Spectrum of IgA staining and prevalence of ANCA in a single-center cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2017; 12 (1): 39–49. DOI: 10.2215/CJN.05070516.
25. Kamar F.B., Hawkins T.L.A. Antineutrophil cytoplasmic antibody induction due to infection: A patient with infective endocarditis and chronic hepatitis C. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol*. 2016; 2016: ID 3585860. DOI: 10.1155/2016/3585860.
26. Davydovskiy I.V. General Human Pathology. Moscow: Meditsina; 1969 (in Russian).
27. Dvorakovskaya I.V., Mayskaya M.Yu., Nasyrov R.A. et al. Morphology in differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis. *Arkhiv patologii*. 2014; 76 (1): 27–31. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/1/030004-1955201415> [Accessed: July 09, 2017] (in Russian).

Received July 10, 2017

Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.)

А.Г. Чучалин

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

Информация об авторе

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

Для цитирования: Чучалин А.Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.). *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 503–511. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511

A role of nitric oxide for the modern clinical practice: A scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017

Aleksandr G. Chuchalin

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

Author information

Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences; Head of Department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian Federal State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

For citation: Chuchalin A.G. A role of nitric oxide for the modern clinical practice: A scientific report at the 5th Pan-Russian Congress on pulmonary hypertension, December 13, 2017. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 503–511 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-503-511

Говоря об истории изучения биологической роли оксида азота (NO), следует отметить важный вклад отечественных ученых. Особое место принадлежит *Евгению Константиновичу Завойскому* (рис. 1), который еще в предвоенные годы, работая в физической лаборатории Казанского университета, 12.07.44 зарегистрировал научное открытие № 83 «Эффект электронного парамагнитного резонанса» (рис. 2). В середине 1940-х годов он вошел в группу выдающихся физиков, которые работали в ядерном центре



Рис. 1. Евгений Константинович Завойский (1907–1976)
Figure 1. Evgeniy K. Zavoyskiy (1907–1976)

Сарова над проектом атомной, а затем — водородной бомбы.

Метод спектроскопии, разработанный *Е.К.Завойским*, был применен *Л.А.Блюменфельдом*, который исследовал транспорт кислорода гемической структурой гемоглобина. Данный метод основан на эффекте электронного парамагнитного резонанса (см. рис. 2). Выяснить роль NO в транспорте кислорода *Л.А.Блюменфельду* позволил спектроскопический анализ. Спектр $g = 2,03$ на долгие годы станет

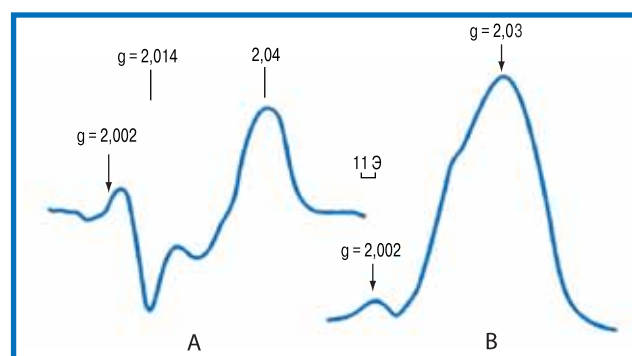


Рис. 2 Спектры электронного парамагнитного резонанса динитрозильных комплексов железа
Figure 2. A spectrogram of nitric oxide containing unpaired electron (the method of electron paramagnetic resonance)

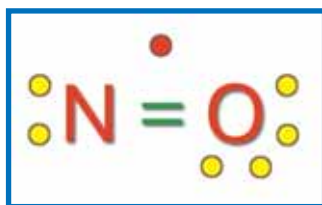


Рис. 3. Структура молекулы NO
Figure 3. The structure of nitric oxide (NO) molecule

предметом кропотливых исследований роли NO в биологических процессах живого организма.

Структура молекулы NO представлена на рис. 3 (красной точкой отмечен непарный электрон, который можно зафиксировать при проведении спектроскопии).

В дальнейшем многочисленные ученики Л.А.Блюменфельда проводили исследования разных биологических эффектов NO. Согласно теории школы Блюменфельда, данная молекула стала рассматриваться как биологический мессенджер, а по своим характеристикам — как биологический маркер ряда заболеваний (бронхиальная астма (БА), легочная гипертензия (ЛГ), первичная цилиарная дискинезия реснитчатого эпителия и т. п.). Особая роль в исследовательском цикле биологической роли NO принадлежит ученику Л.А.Блюменфельда А.Ф.Ванину, свыше 50 лет изучавшему биохимические и физические процессы связи NO с гемической структурой гемоглобина. Результатом его научных изысканий явилась монография о динитрозольных комплексах железа с тиолсодержащими лигандами. Согласно теории А.Ф.Ванина, гемоглобин транспортирует 2 газообразные молекулы — кислород и NO. Биологическая сущность данного феномена состоит в том, чтобы, с одной стороны, защитить гемическую структуру гемоглобина от окислительного стресса и обеспечить транспорт кислорода в ишемизированный участок тканей человеческого организма — с другой. Если при транспорте кислорода мишенью являются митохондрии, то при транспорте NO процесс эндотелиальной дисфункции регулируется; эндотелий сосудов играет ключевую роль в метаболизме NO, о чем речь пойдет далее. Полученные данные работ специалистов группы А.Ф.Ванина были недавно подтверждены P.R.Rochon, P.Corti, M.T.Galdwin (2017), проводившими исследования роли эндотелия легочных сосудов в формировании динитрозольных комплексов железа при транспорте гемоглобина через сосудистое русло малого круга кровообращения.

Структурные связи между молекулой NO, одновалентным железом и тиолсодержащим лигандом представлены на рис. 4.

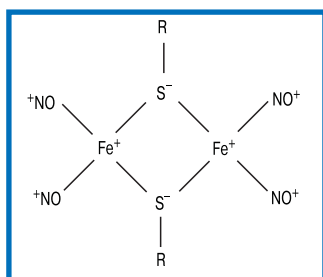


Рис. 4. Структурные связи между молекулой NO, одновалентным железом и тиолсодержащим лигандом
Figure 4. Structural bands between nitric oxide molecule, monovalent iron and thiol containing ligand

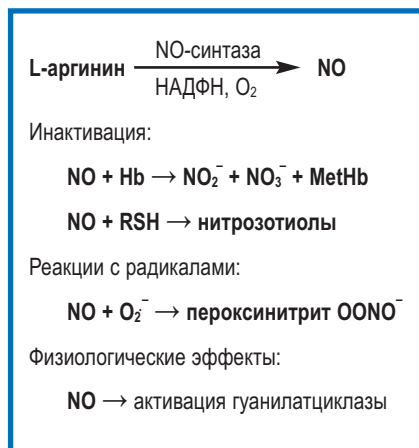


Рис. 5. Современные представления о метаболизме NO у человека
Figure 5. A current view on nitric oxide metabolism in human

Современные представления о метаболизме NO в организме человека представлены на рис. 5.

NO образуется из аминокислоты L-аргинина, что происходит при участии NO-синтазы, никотинадениндинуклеотидфосфата и кислорода. Предполагалось, что повышенное потребление с пищей аминокислоты L-аргинина приведет и к повышенной продукции NO, однако практически данное предположение не подтвердилось. Возможно, это связано с регуляцией энзиматической активности NO-синтазы; попытки регулировать продукцию NO с помощью эндогенных механизмов не оставлены и по сегодняшний день.

Инактивация NO происходит при его взаимодействии с гемической структурой гемоглобина. В процессе этого биологического взаимодействия образуется NO₂ и метгемоглобин. Эти данные использовались специалистами группы В.Д.Селимира при разработке медицинского устройства для титрования индивидуальной дозы NO. Показано, что с повышением уровня NO в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) аппарат автоматически перестает вырабатывать NO, что свидетельствует уже о токсическом эффекте NO.

Другой путь инактивации NO связан с его реакцией с нитрозотиоловыми радикалами. Реакция с кислородом приводит к образованию такого токсического соединения, как пероксинитрит. Биологический эффект данной реакции проявляется в антимикробном и антивирусном действии NO. Эти механизмы учитываются при назначении ингаляций NO больным с тяжелыми пневмониями, туберкулезом легких, сепсисом.

Опосредуя свое действие через гуанилатциклазу, NO участвует также в формировании биологических клеточных сигналов.

Понимание метаболизма NO и механизма его влияния на биологические процессы позволило А.Ф.Ванину указать на гормональные свойства NO. Важная роль в метаболизме NO отводится синтазам.

В настоящее время идентифицировано 3 типа NO-синтаз (NOS):

- 1-й — нейрональная (nNOS);
- 2-й — индуцибельная (iNOS); повышенный синтез NO индуцируют липополисахариды и некоторые цитокины;

- 3-й — эндотелиальная (eNOS); рассматривается так же как нейрональный тип.

В каждом органе регистрируется разный тип NOS, однако в органах дыхания представлены все 3 типа, которые экспрессируются постоянно и контролируют синтез NO.

В респираторной системе местом синтеза NO являются эпителиальные и эндотелиальные клетки сосудов малого круга кровообращения, преимущественно капилляров. Конститутивная NOS (1-й и 3-й тип) продуцируется эндотелиальными клетками сосудов, а нейрональная — нейронами, участвующими в формировании нехолинергической и неадренергической иннервации верхнего и нижнего отделов респираторного тракта. Роль 3-го типа нервной системы (нехолинергическая и неадренергическая иннервация) состоит в адаптации человека к различным температурным режимам. Так, при исследовании роли 3-го типа иннервации к воздействию холода, высоких температур, сухого и влажного воздуха установлено, что в разрешении синдрома реперфузии особую физиологическую роль играет содружественная реакция двух типов синтаз. Ингаляции NO во время трансплантации легких входят в протокол ведения больных данной категории.

Приспособительная реакция респираторной системы к инфекционному повреждению в первую очередь связана со способностью эпителия дыхательных путей и клеток воспаления (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, миоциты, а также эндотелиальные клетки) вырабатывать iNOS. Далее будет рассмотрена закономерность в выработке NO у больных БА, при которой NO представлен не только как биологический маркер при диагностике аллергического воспаления дыхательных путей, но и как чувствительный тест при оценке эффективности противовоспалительного лечения. Взаимодействие NO и супероксида продемонстрировано на рис. 6.

Маркерами воспалительного повреждения эпителиальных клеток респираторного тракта является повышенный синтез фактора некроза опухоли и интерлейкина (IL)-1, с которыми связаны биологические сигналы в активации iNOS. Следующим звеном патобиологического процесса является реакция

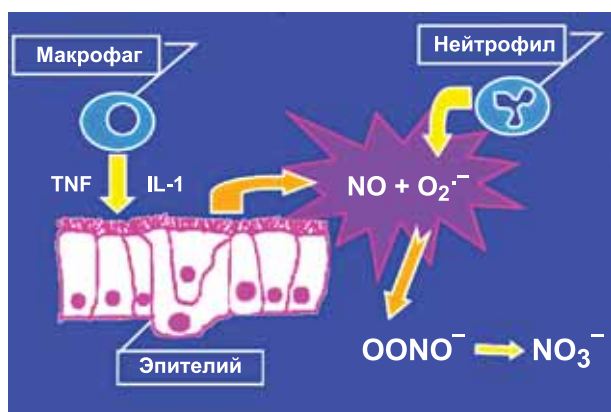


Рис. 6. Схема взаимодействия NO и супероксидного радикала
Figure 6. A scheme of interaction between nitric oxide and nitric superoxide

Нейтрофильное воспаление: нет увеличения выдыхаемого NO



- ✓ Супероксид, образуемый нейтрофилами, реагирует с окисью азота
- ✓ При добавлении в систему супероксиддисмутазы — увеличение NO
- ✓ При добавлении ксантиноксидазы — уменьшение NO

Рис. 7. Роль нейтрофилов в формировании повышенной продукции пероксинитрита

Figure 7. A role of neutrophils for peroxynitrite hyperproduction

между кислородом и NO. На рис. 7 указана роль нейтрофилов в формировании повышенной продукции пероксинитрита. Пероксинитрит обеспечивает бактериостатические свойства нейтрофилов и макрофагов в процессе фагоцитоза микроорганизмов, а также чужеродных частиц разной природы. Таким образом раскрывается важная роль NO в формировании окислительного стресса.

Влияние на метаболизм NO оказывает природа воспалительного процесса. Так, при воспалительных процессах дыхательных путей нейтрофильной природы концентрация NO в КВВ не повышается. В качестве примера можно привести динамику концентрации NO в КВВ при БА. При депонировании эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей в случае БА отмечается существенное превышение концентрации NO в КВВ по сравнению с физиологическими параметрами. Однако при тяжелом течении болезни, когда в дыхательных путях депонируются преимущественно нейтрофилы, концентрация NO в КВВ не превышает референсных границ. Подобную картину можно наблюдать и при других вирусно-бактериальных воспалительных процессах респираторного тракта. Этот феномен объясняется тем, что генерация активных форм кислорода связана с миграцией нейтрофилов в область воспалительного процесса, поэтому у больных данной категории можно наблюдать повышение уровня перекиси водорода в КВВ, что рассматривается как биологический маркер окислительного стресса. При такой природе воспалительного процесса происходит накопление пероксинитрита — метаболита NO. Высокая кинетика метаболизма NO приводит к повышенной концентрации пероксинитрита, что и является биологическим маркером нейтрофильного воспалительного процесса. Супероксид, который образуется при воспалительной активности нейтрофилов, вступает во взаимодействие с окисью азота. Супероксиддисмутаза оказывает влияние на повышенную продукцию NO. Снижение концентрации NO можно наблюдать при повышенном уровне ксантиноксидазы.

Наконец, следует указать, что в реакции окислительного стресса $\text{NO} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{OONO}^-$ (пероксинитрит) происходит повышение концентрации последнего. Пероксинитрит оказывает влияние на хемоаттракцию эозинофилов — эотаксина, IL-5,

RANTES, уменьшая их активность. Эти патохимические процессы играют важную роль в формировании БА и некоторых других аллергических заболеваний.

Таким образом, метаболизм NO зависит от природы воспалительного процесса, окислительного стресса и оказывает влияние на целый ряд патологических процессов при различных по своей природе заболеваниях.

NO как биологический маркер ряда заболеваний

При исследовании диагностической ценности концентрации NO в клинической практике потребовалась разработка методов его детекции. Наибольшее распространение получило исследование NO в КВВ — неинвазивный метод измерения NO, позволяющий не только оценить воспалительный процесс в верхнем и среднем отделах респираторного тракта и установить альвеолярную порцию NO, но и судить о природе воспалительного процесса, эффективности проводимого лечения, используя его как диагностический маркер и проводя дифференциальный диагноз с рядом аллергических и неаллергических заболеваний органов дыхания. Графическое изображение концентрации NO в КВВ в зависимости от фазы респираторного цикла представлено на рис. 8.

В респираторной системе самая высокая концентрация NO приходится на верхний отдел дыхательных путей (гайморовы пазухи); самые высокие концентрации NO содержатся в слизистой носовых ходов; по мере того, как порция выдыхаемого воздуха отбирается, концентрация NO снижается и достигает 4–8 ppb. Самая низкая концентрация NO содержится в альвеолярной порции воздуха.

Наиболее изученной является роль NO в регуляции функций респираторной системы. Так, установлена роль NO в регуляции тонуса гладкой мускулатуры сосудов малого круга кровообращения, что нашло применение при лечении пациентов с ЛГ. При повреждении эпителиального покрова дыхательных путей повышается индуцибельная фракция NO. Установлено влияние NO на функцию реснитчатого эпителия, что проявляется в формировании

мукоцилиарного клиренса. С NO связано формирование иммунной защиты против инвазии вирусов и *Mycobacterium tuberculosis*; установлена его патогенетическая роль в воспалительной реакции и активности нейтрофилов и макрофагов. Особое внимание привлекают исследования по влиянию NO на опухолевый процесс. Однако в настоящее время весомая доказательная база антинеопластических эффектов NO отсутствует. Наконец, следует сказать о медиаторных свойствах NO в функционировании нехолинергической, неадренергической нервной системы (3-й тип нервной системы). NO оказывает влияние на формирование адаптации органов дыхания и организма человека к низким и высоким температурам окружающей среды, сухому и влажному воздуху.

В настоящее время проводятся интенсивные исследования роли NO в различных областях медицины. Современная трактовка научного и практического применения NO позволила охарактеризовать это направление как NO-медицина. Особый интерес представляют исследования роли NO в регуляции кровотока в локальных органах, данные по протекции и лечению синдрома реперфузии, что предельно актуально при трансплантации сердца, легких, печени и других органов, а также при критических состояниях у человека (шок, сепсис, сердечная, легочная, почечная и печеночная недостаточность). NO привлекает внимание акушеров, которые получают обнадеживающие данные при лечении вторичной плацентарной недостаточности и гипоксии плода. При данном патологическом состоянии изучается влияние NO на микроциркуляцию плаценты, транспорт кислорода и развивающийся плод. В акушерской практике NO применяется для контроля давления в легочной артерии (ЛА). В 1/3 случаев в III триместре беременности развивается ЛГ, которая оказывает влияние на качество жизни женщины и развивающегося плода. NO является той газообразной молекулой, которая способна регулировать тонус гладких мышц сосудов малого круга кровообращения, обеспечивая эффект вазодилатации. В России акушеры стали проводить исследования по практическому применению NO.

Большой интерес к NO проявляют кардиологи, рассматривая его как эффективный вазодилатор; показано также его влияние на процесс образования атеросклеротических бляшек. Особое место занимает применение NO при ЛГ. В современный диагностический алгоритм ЛГ включен тест на вазореактивность, при котором проводится ингаляция NO. Значительная часть больных с данной патологией отвечают эффектом вазодилатации на ингаляционное применение NO.

Диабетические ангиопатии являются одной из форм осложнений при сахарном диабете. При развитии диабетического нефросклероза NO снижает суточную потерю белка, возрастают показатели клубочковой фильтрации.

Другой областью применения NO являются нейродегенеративные заболевания, которые сопровождаются нарушением когнитивной функции. В ряде

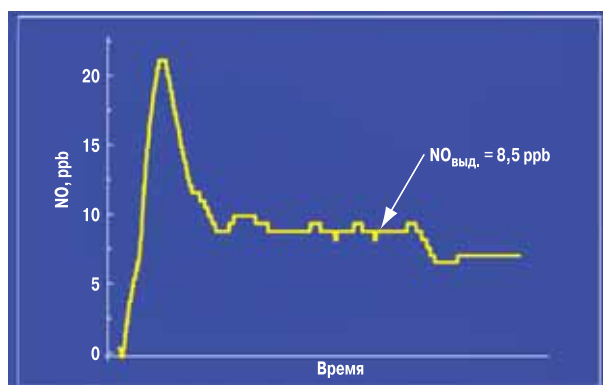


Рис. 8. Концентрация NO в зависимости от фазы респираторного цикла (кривая выдыхаемого NO)

Figure 8. Nitric oxide concentration according to a phase of the respiratory cycle

исследований показана положительная роль NO по восстановлению памяти, снижению уровня депрессии. Однако следует подчеркнуть, что уровень доказательств этих исследований нуждается в подтверждении.

Интерес к применению NO проявляют специалисты, работающие в области андрологии, гериатрии, нутрициологии и др. В дальнейшем с развитием технических средств доставки NO возрастет объем научных исследований и определятся приоритетные направления в медицине.

Одним из таких направлений является спортивная медицина. Далее приводится выписка из истории болезни спортсмена Г., который входил в состав команды по плаванию и стал призером Олимпийских игр в Лондоне на дистанции в 400 м вольным стилем. Из анамнеза жизни известно, что пациент Г. родился в Барнауле, в детстве часто переносил простудные заболевания; у него была диагностирована БА. Родители отвели его в секцию по плаванию; у мальчика проявились хорошие способности к этому виду спорта. С течением времени он стал реже болеть, его спортивные результаты быстро улучшались и он был включен в состав сборной по плаванию. За 1 год до Олимпийских игр на сборах в Армении у него развился спонтанный пневмоторакс, что и побудило спортивного врача направить пациента в клинику на обследование и лечение.

При обследовании выявлено значительное превышение NO в назальной порции воздуха (938 ppb), что свидетельствовало об аллергическом рините. С этими данными корреспондировала концентрация NO в КВВ — 57 ppb, что в 4 раза превышало физиологическую норму. Представленные данные следует интерпретировать как биологические маркеры аллергического воспаления дыхательных путей.

Высокая степень гиперактивности дыхательных путей была подтверждена в фармакологическом тесте с метахолином, который оказался положительным. На дозу метахолина хлорида 8 мг (диагностически значимая доза) падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составило 53 %. Естественно, что при таких вентиляционных расстройствах респираторного цикла возникали серьезные проблемы энергетического метаболизма. Динамика показателей анаэробного порога пациента Г. показана в табл. 1.

Как и ожидалось, у спортсмена достаточно рано при небольшом объеме нагрузки наступал анаэробный порог и его метаболизм переходил на энергетически затратный вид обмена, происходило быстрое накопление молочной кислоты, развивался синдром

дисфункции митохондрий. Все это сказывалось на толерантности к физической нагрузке. Больному назначена базисная противовоспалительная терапия согласно протоколам, изложенным в международных клинических рекомендациях Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы ((*Global Initiative for Asthma* — GINA). Представлены данные об изменении вентиляционной функции легких, что позволило значительно повысить спортивные результаты и стать призером Олимпийских игр.

В данном наблюдении продемонстрированы уникальные данные о роли NO как диагностического маркера, однако для получения разрешения Олимпийского комитета на использование спортсменом противоастматических препаратов, которые числятся в списке запрещенных к употреблению лекарственных средств, этого недостаточно. В аппликационную форму необходимо включить оригинальный протокол проведения теста с метахолином. Спортсмен получил это право на прием комбинированного препарата, в состав которого включены глюкокортикостероиды (ГКС) и агонисты β -рецепторов.

В программу обследования элитных спортсменов включено также исследование содержания угарного газа (CO) в КВВ. А.Ф.Ванин привлекает внимание к взаимодействию CO и NO, относя их к газам с гормоноподобным действием.

При исследовании содержания CO в КВВ у спортсмена Г. показано, что данный показатель составил 13 ppm, что в 4 раза превысило физиологическую норму; при этом возник вопрос о природе повышенной продукции CO у некурящего человека. При проведении специальных исследований на эту тему выявлено, что естественная продукция CO происходит в организме человека при разрушении эритроцитов и при определенных патологических процессах можно ожидать превышения физиологической нормы CO (2–4 ppm); к ним относятся кровотечения из желудка и дыхательных путей, а также гемолиз эритроцитов, однако наиболее частой причиной является табакокурение. У наблюдаемого спортсмена данные как за эндогенную, так и экзогенную причины повышенного выделения CO в КВВ отсутствуют. Основной механизм связан с биологической связью между легкими и юкстгломерулярным аппаратом почек. Иначе говоря, при гипоксических состояниях и развитии анаэробного порога биологический сигнал с альвеол стимулирует повышенную продукцию эритропоэтина почками, что, в свою очередь, является причиной эритроцитоза при экстремальных нагрузках у человека (как это бывает при

Таблица 1
Динамика показателей анаэробного порога пациента Г.
Table 1
Change in anaerobic threshold of the patient G.

Показатель	Исходно	На пике нагрузки	Исходно на фоне терапии	На пике нагрузки на фоне терапии
Потребление кислорода, мл / мин	438	4 363	257	3 073
Продукция углекислоты, мл / мин	301	4 800	165	2 854
Минутная вентиляция, л / мин	13	140	8	96

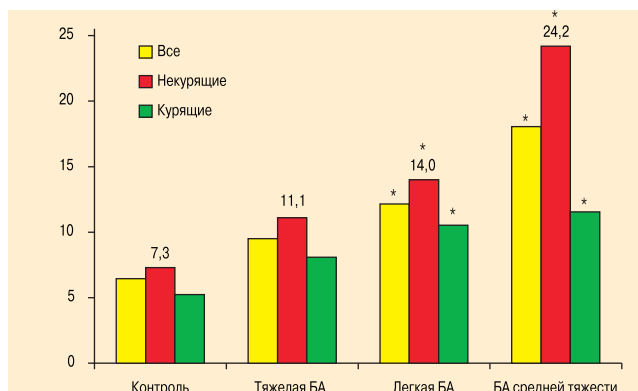


Рис. 9. Концентрация NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой, сгруппированных в зависимости от степени тяжести и приема глюкокортикостероидов

Примечание: БА – бронхиальная астма; К – контроль; * – отличие от контроля достоверно.

Figure 9. Nitric oxide concentration in the exhaled air in patients with bronchial asthma according to severity of the disease and treatment with systemic steroids

интенсивных нагрузках у спортсменов). Необходимо отметить, что тест по содержанию СО в КВВ позволяет решать вопрос экспертизы: использовался ли спортсменом эритропоэтин как допинговое средство с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам?

В клинике мы уделили достаточно внимания исследованию роли NO при БА и некоторых наиболее распространенных заболеваний респираторной системы. Н.А.Вознесенский – один из первых исследователей, показавших диагностическое значение NO при БА. На рис. 9 представлены данные по концентрации NO в КВВ у больных БА, сгруппированных в зависимости от степени тяжести и приема ГКС.

На уровень NO в КВВ оказывают влияние фактор табакокурения и прием ГКС. Следует отметить, что существует прямая зависимость тяжести течения БА и концентрации NO в КВВ. Таким образом, можно утверждать, что NO отражает степень аллергического воспаления дыхательных путей у больных БА. NO может также рассматриваться в качестве критерия эффективности базисной противовоспалительной терапии. В цикле исследований по установлению диагностической роли NO приняли участие больные с разными заболеваниями дыхательных путей. На рис. 10 представлены результаты исследования концентрации NO у лиц с наиболее распространенными заболеваниями респираторной системы.

Исследование проводилось не только среди больных БА, но и у пациентов с ХОБЛ, идиопатическим легочным фиброзом, муковисцидозом. У больных БА определение NO имеет диагностическое значение. Следует подчеркнуть, что терапия как ингаляционными, так и системными ГКС оказывает существенное влияние на концентрацию NO в КВВ; более высокая его концентрация наблюдается у лиц, у которых терапия ГКС не проводилась. NO может быть использован в качестве диагностического теста при проведении дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА. Для ХОБЛ характерно повышение кон-

центрации перекиси водорода (маркер окислительного стресса), уровень NO повышается в меньшей степени. Эти данные подчеркивают разную природу воспалительного процесса дыхательных путей при, казалось бы, двух близких заболеваниях. Так, ведущим патогенетическим механизмом при ХОБЛ является окислительный стресс, что и находит отражение в повышенной концентрации перекиси водорода в КВВ. В противоположность ХОБЛ, при БА основным признаком является эозинофильный характер аллергического воспаления слизистой дыхательных путей, что и показывает повышенная продукция индуцибельного NO.

Таким образом, болезни респираторной системы можно подразделить на 2 большие группы:

- при которых определяется повышенный уровень NO в КВВ (БА, аллергический ринит, некоторые формы грибкового поражения);
- наиболее распространенные заболевания воспалительной бактериальной или вирусной этиологии (ХОБЛ, пневмония и т. п.).

Следует особо отметить болезни, при которых концентрация NO составляет предельно низкие значения – синдром Картагенера, первичная дисфункция ресничек эпителия дыхательных путей, а также первичная ЛГ (низкий уровень NO является маркером данного заболевания).

Далее рассматриваются терапевтические аспекты применения NO в современной клинической практике.

Лауреаты Нобелевской премии Р.Ферчготт, Л.Игнаро и Ф.Мюрад, которым принадлежит приоритет в открытии механизма вазодилатирующего эффекта NO, в своих интервью указали, что впервые биологическая роль NO раскрыта Л.А.Блюменфельдом и его учеником А.Ф.Ваниным. В цикле работ Р.Ферчготта, Л.Игнаро и Ф.Мюрада продемонстри-

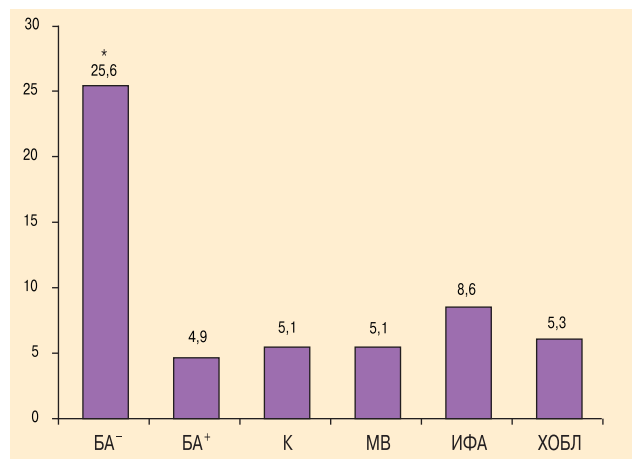


Рис. 10. Уровень NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных с наиболее распространенными заболеваниями респираторной системы

Примечание: NO – оксид азота; БА – бронхиальная астма; ИФА – идиопатический фибрирующий альвеолит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; К – контроль; МВ – муковисцидоз; включение в схему терапии БА глюкокортикостероидов: БА⁻ – не включены, БА⁺ – включены; * – отличие от контроля достоверно.

Figure 10. Nitric oxide concentration in the exhaled air in patients with the most common respiratory diseases

Note. *, statistically significant difference compared to controls.

ровано, что нитроглицерин является донатором NO и его вазодилатирующий эффект достигается как раз в силу его свойств высвобождать NO. Нобелевские премии всегда являются стимулом для разработки новых направлений в медицине, не явилось исключением и новое открытие. Специалисты многих фармакологических компаний приступили к активному поиску новых лекарственных средств, оказывающих влияние на циркуляцию крови в организме человека. Л.Игнaro, комментируя этот цикл работ, подчеркивает, что наиболее оправданным путем является исследование эндогенных механизмов, регулирующих метаболизм NO.

Одним из направлений в современной клинической практике явилось применение ингаляционного NO для регуляции давления в системе ЛА. ЛГ — это гетерогенная группа заболеваний, среди которых особое место занимает посттромбоэмболическая ЛГ (ПТЭЛГ).

Приводится клиническое наблюдение пациента А. с хронической ПТЭЛГ, осложненной развитием вторичной ЛГ.

Актуальной проблемой при поступлении пациента А. в стационар явилось чувство дискомфорта при дыхании, которое переросло в одышку. Одышка, оцененная с помощью шкал одышки (*Medical Research Council* (MRC) — 3 балла; по Боргу — 6 баллов), отмечалась в состоянии покоя и значительно усиливалась при минимальной физической активности, сопровождалась чувством стеснения в грудной клетке. Отмечено появление отеков на нижних конечностях.

Пациент А. по профессии космонавт, дважды Герой Советского Союза. После длительных полетов в космосе проявились признаки венозной недостаточности нижних конечностей.

По данным динамического наблюдения (рис. 11) у больного в 2010 г. впервые диагностирован флотирующий тромб, тогда же выявлены признаки тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА). С тех пор пациент постоянно принимает варфарин. ПТЭЛГ диагностирована в 2011 г., этого момента отмечается одышка



Рис. 11. Данные динамического наблюдения пациента А.
Примечание: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; БПВ — большая подкожная вена; ЛГ — легочная гипертензия.
Figure 11. Follow-up data of the patient A.

при физической нагрузке. В конце 2016 г. развился приступ сердечной астмы, что и явилось поводом для госпитализации.

При осмотре выявлено следующее: аускультативно — дыхание жесткое; рассеянные разнотональные сухие хрипы над всеми легочными полями, в нижней доле справа — влажные мелкопузырчатые хрипы ниже угла лопатки; сатурация кислородом — 89 %; частота дыхательных движений — 25 в минуту; тоны сердца приглушены, ритмичны; частота сердечных сокращений — 80 в минуту; артериальное давление — 130 / 80 мм рт. ст.; живот мягкий, безболезненный. Обращают на себя внимание трофические расстройства кожных покровов нижних конечностей, отеки стоп. Пациент жалуется на ощущение холода в ногах, что заставляет его постоянно носить теплые шерстяные носки.

Особого внимания заслуживает сочетание таких признаков, как одышка, нарастающая при физической нагрузке, сниженная сатурация кислородом, а также аускультативная картина.

Основные коагулографические данные представлены в табл. 2.

Особого внимания заслуживает значительное повышение концентрации D-димера, который следует рассматривать как биологический маркер повторной ТЭЛА: 12.01.17 данный показатель составил 4 502,0 нгФЭЕ / мл, а 17.01.17 — 1 306,0 нгФЭЕ / мл (при референсных значениях 100,0–885,0 нгФЭЕ / мл).

Из представленных данных бодиплетизмографии обращает на себя внимание нарушение функции дыхания по обструктивному типу с положительной реакцией на ингаляцию вентолином 400 мкг (увеличение коэффициента бронходилатационного теста — 13 %; абсолютный прирост ОФВ₁ — 370 мл); снижение скорости выдоха в среднедистальных отделах; бронхиальное сопротивление не повышено; статические легочные объемы — в пределах нормы. Особое внимание у больных ТЭЛА уделяется показателям диффузионного теста: в рассматриваемом наблюдении отмечается незначительное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) — 65 %_{долж.} при уровне гемоглобина 15,1 г / 100 мл со снижением соотношения DL_{CO} / альвеолярной вентиляции ≤ 71 %_{долж.} Таким образом, характер нарушения функции дыхания у больного — комбинированный: обструкция дыхательных путей с феноменом гиперактивности дыхательных путей

Таблица 2
Показатели коагулографии пациента А. в динамике
Table 2
Coagulogram parameters of the patient A. during the follow-up

Показатель	10.01.17	16.01.17	Норма
Протромбиновое время, с	12,5	12,6	9,8–12,1
Протромбиновое время по Квику, %	92,1	90,7	70–130
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	31,6	33,7	26,4–37,8
Международное нормализованное отношение	1,05	1,05	–

и умеренным нарушением диффузионной способности легочной ткани, с которой необходимо связать десатурацию.

По результатам ультразвукового дуплексного сканирования глубоких и поверхностных вен нижних конечностей от 10.01.17 установлено следующее: отсутствие острого тромбоза, состояние после перевязки большой подкожной вены справа, умеренная варикозная болезнь в системе большой подкожной вены с обеих сторон; на артериях бедра и голени с обеих сторон – магистральный кровоток; подтверждено выраженное диффузное стенозирование артерий на всем протяжении (больной жалуется на чувство холода в ногах).

По результатам ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий от 10.01.17 выявлены признаки девиации позвоночных артерий с обеих сторон; стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) с обеих сторон – до 15 %; S-образная девиация ВСА с обеих сторон с увеличением скорости кровотока справа – до 110 см / с, слева – до 140 см / с. Представляет интерес разница диаметров позвоночных артерий (гипоплазия правой позвоночной артерии – в анамнезе отмечены синкопальные состояния).

Отбор кандидатов в космонавты проводится самым тщательным образом, но в тот период, когда пациент его проходил, ультразвуковые методы не

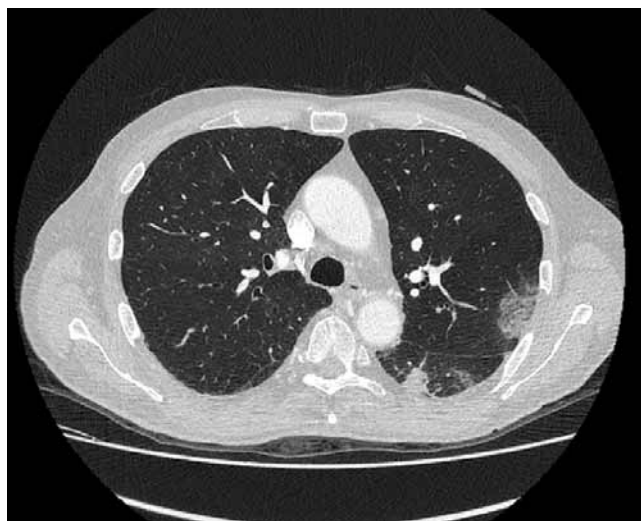


Рис. 12. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента А.
Figure 12. CT of the lungs of the patient A.

Таблица 3
Эхокардиографические показатели пациента А.
Table 3
Echocardiography of the patient A.

Показатель	11.01.17	Норма
Парастернальная позиция		
Аорта, мм	32	≤ 40
Расхождение створок аортального клапана, мм	18	≥ 14
Левое предсердие, мм	34	≤ 40
Фракция выброса, %	70	≥ 60
Толщина, мм:		
• межжелудочковой перегородки	12	≤ 12
• задней стенки левого желудочка	11	≤ 12
• правого желудочка	≤ 6,0–6,5	≤ 5
Апикальная позиция		
Левый желудочек, мм	–	≤ 56
Левое предсердие, мм	40 × 48	≤ 40 × 48
Правый желудочек, мм	39–40	≤ 36
Правое предсердие, мм	43 × 47	≤ 38 × 46
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	55–60	≤ 25–30

Примечание: ЛА – легочная артерия.

были так развиты, как в настоящее время. Следует подчеркнуть, что все нагрузочные тесты, включая центрифугу и невесомость, больной переносил хорошо.

На компьютерной томограмме органов грудной клетки визуализируются инфарктные пневмонии, что свидетельствует о рецидиве ТЭЛА в мелких ветвях ЛА (рис. 12).

Следующим диагностическим шагом явилось проведение эхокардиографии (ЭхоКГ); табл. 3.

По данным ЭхоКГ отмечены признаки перегрузки правых отделов сердца (синдром напряжения правых отделов сердца по *von Anrep*) – изменения в размерах правого предсердия и правого желудочка; о повышении контрактильной способности правых отделов сердца свидетельствует также увеличение толщины правого желудочка. Систолическое давление в ЛА достигло 60 мм рт. ст.

Таким образом, на основании жалоб больного при поступлении (одышка в покое и возрастание ее интенсивности при физической нагрузке), а также данных обследования (варикозное расширение вен нижних конечностей, десатурация крови, положительный тест на D-димер, характерные изменения со стороны функции дыхания, выявление инфарктной

Таблица 4
Динамика эхокардиографических признаков легочного сердца и легочной гипертензии пациента А.
Table 4
Change in echocardiographic parameters of cor pulmonale and pulmonary hypertension of the patient A.

Показатель	11.01.17	13.01.17*	16.01.17	Норма
Правый желудочек, мм	39–40	37	36–37	≤ 36
Правое предсердие, мм	43 × 47	38 × 46	37 × 46	≤ 38 × 46
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	55–60	50–53	50	≤ 25–30

Примечание: * – увеличение дозы ингаляционного NO до 20 ppm; ЛА – легочная артерия.
Note: *: a dose of inhaled NO increased up to 20 ppm.

пневмонии и синдрома напряжения правых отделов сердца) установлен следующий диагноз: рецидив хронической ТЭЛА с формированием вторичной ПТЭЛГ.

В лечебный алгоритм были включены ингаляции NO, индивидуальная доза оттитрована. Динамика ЭхоКГ-признаков легочного сердца и ЛГ продемонстрирована в табл. 4.

В табл. 4 наглядно представлена регрессия ЭхоКГ-признаков синдрома напряжения правых отделов сердца. По данным самонаблюдения отмечено, что помимо значительного уменьшения одышки, изменились и тепловые ощущения в нижних конечностях, исчезло чувство холода в стопах, пациент впервые за многие годы отказался от ношения шерстяных носков.

В настоящее время NO занимает заметное место в терапии целого ряда заболеваний, среди которых

наибольший эффект отмечен при лечении острой и хронической ТЭЛА и других форм ЛГ.

Заключение

Таким образом, рассмотрены не только исторические аспекты открытия роли NO в биологических процессах и вопросы метаболизма NO, но и диагностические алгоритмы, в которые NO включен как биологический маркер таких заболеваний, как БА, первичная ЛГ, синдром Картагенера. Целью настоящего научного доклада явилось освещение современного подхода к терапии NO. Отмечено, что для осмысления терапевтической эффективности и возможностей NO следует не только четко ориентироваться в вопросах истории открытия NO и его метаболизма, но и уметь рассматривать NO как диагностический маркер.



Уважаемые подписчики!

Обращаем Ваше внимание, что подписка на журнал «Ппульмонология» осуществляется по Объединенному каталогу «ПРЕССА РОССИИ».

Подписной индекс **для физических лиц – 73322**

Цена за 1 номер – **330 руб.**, за полугодие (3 номера) – **990 руб.**, за год (6 номеров) – **1 980 руб.**

Подписной индекс **для организаций – 80642**

Цена за 1 номер – **1 870 руб.**, за полугодие (3 номера) – **5 610 руб.**, за год (6 номеров) – **11 220 руб.**

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 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 асплией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующим на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой 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; табакокурщикам.

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 вводят 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 2-25°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.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьюткалз, Ирландия Грейндж Капелл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия
2. ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Соновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Соновая, д. 1

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2. ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Соновая, 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-0156 Июнь 2018
На правах рекламы

