



**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 автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заслуженный врач России

## Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Данный номер журнала посвящен различным аспектам терапии и профилактики бронхолегочных заболеваний.

Передовая статья *О.В.Гончаренко и соавт.* «Клиническое значение уровня мелатонина у больных хронической обструктивной болезнью легких» посвящена роли расстройств сна и нарушений продукции нейрого르몬а мелатонина в патогенезе хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Мелатонин – гормон эпифиза – регулирует циркадный ритм, оказывая тем самым влияние на функционирование центральной нервной и эндокринной систем. В последние годы стало известно, что мелатонин играет решающую роль в регуляции митохондриального гомеостаза – он избирательно поглощается митохондриями и действует как мощный антиоксидант, регулирующий биоэнергетическую функцию митохондрий. Показано, что при повышении уровня мелатонина замедляется старение организма, ингибируются не только нейродегенеративные нарушения, но и ишемия, септический шок, развитие сахарного диабета и онкологических процессов и других осложнений, связанных с окислительным стрессом. В работе представлены важные доказательства взаимосвязи снижения уровня мелатонина, расстройств сна, воспаления и степени тяжести ХОБЛ.

Вакцинация признана наиболее эффективным методом снижения заболеваемости и смертности от пневмококковой инфекции, борьбы с резистентностью возбудителя к антибактериальным препаратам. В данном номере журнала приводятся «Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых». Рекомендации составлены на основании анализа исследований, опубликованных за последние 5 лет и вошедших в международные базы данных; в них включены критерии выделения подлежащих вакцинации групп риска среди иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных лиц, а также характеристика имеющихся вакцин для профилактики пневмококковой инфекции, принципы их выбора и применения.

Бронхоэктатическая болезнь – хроническое прогрессирующее заболевание, четкие клинические рекомендации лечения которого до сих пор не разработаны. В обзоре *С.Ю.Чикиной и С.Н.Авдеева* «Современные подходы к консервативной терапии взрослых пациентов с бронхоэктазами» на основании данных современной литературы рассматриваются принципы и алгоритмы лекарственной и немедикаментозной терапии этого патологического состояния. Подробно обсуждается место бронхолитических и антибактериальных препаратов, ингаляционных глюкокортикостероидов и других средств при терапии бронхоэктазов, подчеркивается роль использования нелекарственных методов в комплексной терапии для достижения оптимальных результатов.

Вызывает интерес обзор *М.Ю.Бровко и соавт.* «Имуноглобулин G4-ассоциированное заболевание с поражением легких». Подобные заболевания являются малоизвестной патологией, впервые описанной в 2004 г. В работе приведены современные представления об этом виде патологии, классификация, диагностические критерии, подходы к терапии. Данный обзор проиллюстрирован собственным клиническим наблюдением.

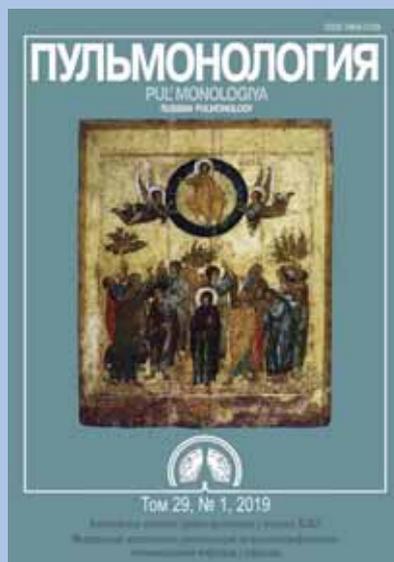
Важная для клиницистов информация содержится в обзоре *А.К.Сулеймановой и И.А.Барановой* «Костно-мышечные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких», в котором обсуждаются причины экстрапульмональных расстройств и критерии их диагностики, в т. ч. дифференциальной. Показано, что при наличии у больных ХОБЛ саркопении и остеосаркопении и других значимых факторов ухудшаются здоровье, качество жизни и течение основного заболевания.

В связи с отсутствием специфических изменений при инструментальных и гистопатологических исследованиях диагностика различных вариантов интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) является одной из наиболее сложных проблем в практической пульмонологии. В статье *С.И. Овчаренко и соавт.* на клиническом примере пациентки с неспецифической интерстициальной пневмонией подчеркивается важность междисциплинарного подхода в диагностике ИЗЛ, включающего сотрудничество специалистов различного профиля. Приводятся клинические, инструментальные и гистопатологические критерии дифференциальной диагностики ИЗЛ, приведен пример их применения в сложном для диагностики случае.

Надеемся, что представленный материал будет полезен в повседневной клинической практике.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Вознесение. Середина XV века.  
Государственная Третьяковская галерея

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
Российское респираторное  
общество  
Научно-практический журнал  
«Пульмонология»

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

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации журнал «Пульмонология» внесен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

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

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

Адрес редакции: 105077, Москва,  
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,  
редакция журнала «Пульмонология»  
тел.: (495) 465-48-77

e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto:pulmo@pulmonology.ru)  
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.  
Научный редактор – Авдеев С.Н.  
Редактор – Чучверя Л.В.  
Перевод – Чикина С.Ю.  
Компьютерная верстка – Солдатова Л.Н.  
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 15.04.2019  
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.  
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»  
Отпечатано с готовых диапозитивов  
ООО «Диалог»  
©Пульмонология, 2019

## Содержание

### Передовая статья

- Гончаренко О.В., Будневский А.В., Кожевникова С.А., Овсянников Е.С.*  
Клиническое значение уровня мелатонина у больных хронической обструктивной болезнью легких ..... 7

### Клинические рекомендации

- Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Билыченко Т.Н., Демко И.В., Драккина О.М., Жестков А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Ковалишена О.В., Коришунов В.А., Костинов М.П., Мишланов В.Ю., Сидоренко С.В., Трущенко Н.В., Шубин И.В., Фельдблюм И.В.*  
Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых ..... 19

### Оригинальные исследования

- Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В., Нуралиева Г.С., Байтемерова И.В.*  
Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких ..... 35
- Никитин В.А., Васильева Л.В., Карпухина Е.П., Попов А.В.*  
Оценка эффективности лазерно-ультразвуковой терапии в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией ..... 43
- Пелевина И.Д., Шапорова Н.Л., Дудина О.В., Яблонская В.Н., Лазовская О.А.*  
Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне отказа от табакокурения: фокус – на оптимизацию поддерживающей терапии ..... 52
- Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Пащикова Т.Л.*  
Функция внешнего дыхания у спортсменов, занимающихся лыжными гонками и конькобежным спортом ..... 62

### Обзоры

- Чикина С.Ю., Авдеев С.Н.*  
Современные подходы к консервативной терапии взрослых пациентов с бронхоэктазами ..... 71
- Бровко М.Ю., Акуликина Л.А., Шоломова В.И., Французевич Л., Тертычный А.С., Янакаева А.Ш., Коновалов Д.В., Гришковец А.И., Моисеев С.В.*  
Иммуноглобулин G4-ассоциированные заболевания с поражением легких ..... 87
- Сулейманова А.К., Баранова И.А.*  
Костно-мышечные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких ..... 94

### Заметки из практики

- Овчаренко С.И., Сон Е.А., Осадчая В.А., Капустина В.А.*  
Мультидисциплинарный подход к диагностике неспецифической интерстициальной пневмонии (клиническое наблюдение) ..... 106
- Котляров П.М., Лагжуева И.Д., Сергеев Н.И.*  
Компьютерная, магнитно-резонансная томография в диагностике метастатического поражения плевры при раке молочной железы, протекавшего под маской выпотного плеврита ..... 112
- Ашерова И.К., Попов С.Д., Ильина Н.А., Тараканова В.В., Выборнов А.В.*  
Иммуноглобулин 4-ассоциированное заболевание легких у подростка (клиническое наблюдение) ..... 117

### Юбилеи

- Абдулла Мухаррамович Убайдуллаев. К 85-летию со дня рождения ..... 122

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология» в 2018 году ..... 124

# Contents

## Editorial

- Goncharenko O.V., Budnevskiy A.V., Kozhevnikova S.A., Ovsyannikov E.S.*  
Clinical significance of melatonin level in patients with chronic obstructive pulmonary disease .....7

## Clinical guidelines

- Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Bilichenko T.N., Demko I.V., Drapkina O.M., Zhestkov A.V., Zaytsev A.A., Ignatova G.L., Kovalishena O.V., Korshuchnov V.A., Kostinov M.P., Mishlanov V.Yu., Sidorenko S.V., Trushenko N.V., Shubin I.V., Fel'dblyum I.V.*  
Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults .....19

## Original studies

- Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Neklyudova G.V., Nuralieva G.S., Baytemerova I.V.*  
An impact of cardiovascular comorbidity on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease .....35
- Nikitin V.A., Vasil'eva L.V., Karpukhina E.P., Popov A.V.*  
Efficacy of laser and ultrasonic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity .....43
- Pelevina I.D., Shaporova N.L., Dudina O.V., Yablonskaya V.N., Lazovskaya O.A.*  
Management of chronic obstructive pulmonary disease patients quitting smoking: optimization the basic therapy .....52
- Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Naumenko Z.K., Pashkova T.L.*  
Lung function in athletes involved in skiing and speed skating .....62

## Reviews

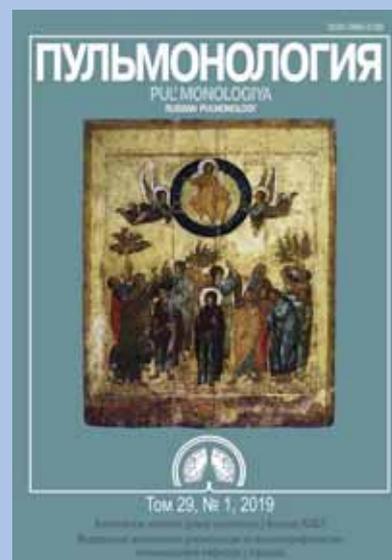
- Chikina S.Yu., Avdeev S.N.*  
Current approaches to pharmacological treatment of adult patients with bronchiectasis .....71
- Brovko M.Yu., Akulkina L.A., Sholomova V.I., Frantsuzovich L., Tertychnyy A.S., Yanakaeva A.Sh., Kononov D.V., Grishkovets A.I., Moiseev S.V.*  
Immunoglobulin G4-related lung disease .....87
- Suleymanova A.K., Baranova I.A.*  
Musculoskeletal disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease .....94

## Notes

- Ovcharenko S.I., Son E.A., Osadchaya V.A., Kapustina V.A.*  
Multidisciplinary approach to the diagnosis of nonspecific interstitial pneumonia (a case report) .....106
- Kotlyarov P.M., Lagkueva I.D., Sergeev N.I.*  
Computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis of metastatic pleural lesion with pleural effusion in patients with breast carcinoma .....112
- Asherova I.K., Popov S.D., Il'ina N.A., Tarakanova V.V., Vybornov A.V.*  
Immunoglobulin G4-related lung disease in an adolescent patient (a case report) .....117

## Anniversaries

- Abdulla M. Ubaydullayev. To the 85<sup>th</sup> birthday .....122
- Author index of articles published in the «Pulmonology» journal in 2018 .....124



Ascension. The mid-15<sup>th</sup> century.  
The State Tretyakov Gallery

Healthcare Ministry  
of Russian Federation  
Russian Respiratory Society

Scientific and practical journal  
PUL'MONOLOGIYA

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

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

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

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

**The Publications Office Address**  
ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657  
Moscow, 105077, Russia

The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office  
tel.: (495) 465-48-77  
e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto:pulmo@pulmonology.ru)

<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

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

## Редакционная коллегия

### Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

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

### Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

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

### Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

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

## Члены редакционной коллегии

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

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

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

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

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

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

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

**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 орфаных заболеваний легких имени академика И.П.Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

## Editorial board

### Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

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

### Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

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

### Associate Editor – Dmitry G. Soldatov,

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

## Editorial Members

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

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

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

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

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

**Aleksandr A. Vizel**, 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)

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

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

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

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

**Синопальников Александр Игоревич**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент 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.Чернуорцко Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, заслуженный деятель науки (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Дирксманн 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 Dierksmann**, 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 Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, President of Russian Respiratory Society, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

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

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

**Yuliy M. Pereľman**, 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 Phthysiology 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)

# Клиническое значение уровня мелатонина у больных хронической обструктивной болезнью легких

О.В.Гончаренко, А.В.Будневский, С.А.Кожевникова, Е.С.Овсянников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

## Информация об авторах

**Гончаренко Ольга Владимировна** – аспирант кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 253-11-45; e-mail: escoolap90@mail.ru

**Будневский Андрей Валериевич** – д. м. н., профессор, проректор по научно-инновационной деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: avbudnevski@vsmaburdenko.ru

**Кожевникова Светлана Алексеевна** – к. м. н., ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) и медицинской экспертизы Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 255-58-76; e-mail: kozhevnikova\_s\_a@mail.ru

**Овсянников Евгений Сергеевич** – к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу самых распространенных хронических заболеваний легких. При сопутствующих нарушениях сна существенно ухудшается качество жизни (КЖ) пациентов с ХОБЛ, в связи с чем требуется дополнительное изучение этиологии и взаимосвязей описанных состояний. **Целью** данной работы явился анализ влияния мелатонина на выраженность диссомнических нарушений, профиль цитокинов и уровень сурфактантного белка D (SP-D) у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести. **Материалы и методы.** В исследование включены больные с диагнозом ХОБЛ II–IV стадии вне обострения ( $n = 88$ : 62 мужчины, 26 женщин; средний возраст –  $68,61 \pm 0,72$  года (от 40 до 80 лет)) – группа D, фенотип с частыми обострениями согласно критериям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*). В зависимости от стадии ХОБЛ сформированы 3 группы: 1-я ( $n = 31$ : 22 мужчины, 9 женщин; средний возраст –  $67,42 \pm 1,38$  года) – с диагнозом ХОБЛ II стадии по GOLD; 2-я ( $n = 29$ : 19 мужчин, 10 женщин; средний возраст –  $68,83 \pm 1,21$  года) – с диагнозом ХОБЛ III стадии по GOLD; 3-я ( $n = 28$ : 21 мужчина, 7 женщин; средний возраст –  $69,71 \pm 1,09$  года) – с диагнозом ХОБЛ IV стадии по GOLD. В рамках комплексного обследования исходно и через 1 год наблюдения оценивались клинико-лабораторные и инструментальные показатели. **Результаты.** Продемонстрировано, что тяжелое течение ХОБЛ с частыми обострениями, выраженной клинической симптоматикой и значимым влиянием на КЖ пациентов статистически значимо напрямую связано с низким уровнем мелатонина, что отражается на биоритмах пациентов с ХОБЛ в виде различных диссомнических нарушений, повышенной активностью хронического системного воспаления, сниженного уровня SP-D. **Заключение.** По данным исследования сделан вывод, что диссомнические нарушения, низкая антиоксидантная защита, низкий уровень SP-D, высокая активность провоспалительной системы и низкая активность противовоспалительной системы у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD обусловлены низким уровнем мелатонина.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, мелатонин, цитокины, сурфактантный белок D.

Для цитирования: Гончаренко О.В., Будневский А.В., Кожевникова С.А., Овсянников Е.С. Клиническое значение уровня мелатонина у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 7–17. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-7-17

## Clinical significance of melatonin level in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ol'ga V. Goncharenko, Andrey V. Budnevskiy, Svetlana A. Kozhevnikova, Evgeniy S. Ovsyannikov

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

## Author information

**Ol'ga V. Goncharenko**, Postgraduate student, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 253-11-45; e-mail: escoolap90@mail.ru

**Andrey V. Budnevskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Vice-Rector for Science and Innovation Head of Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: avbudnevski@vsmaburdenko.ru

**Svetlana A. Kozhevnikova**, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General Medical Practice (Family Medicine) and Medical Expertise, Institute of Postgraduate Medical Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 255-58-76; e-mail: kozhevnikova\_s\_a@mail.ru

**Evgeniy S. Ovsyannikov**, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

## Summary

**The objective** of this study was to analyze an impact of melatonin on clinical course, cytokine profile and surfactant protein D level in patients with COPD. **Methods.** The study involved 88 patients (62 men and 26 women) with stable moderate-to-severe COPD (GOLD stages II – IV), the “frequent exacerbator” phenotype (group D), aged 40 to 80 years (mean age,  $68.61 \pm 0.72$  years). The patients were divided into three groups according to COPD stage: 31 patients (22 men and 9 women; mean age,  $67.42 \pm 1.38$  years) with COPD GOLD stage II; 29 patients (19 men and 10 women;

mean age,  $68.83 \pm 1.21$  years) with COPD GOLD stage III); and 28 patients (21 men and 7 women; mean age,  $69.71 \pm 1.09$  years) with COPD GOLD stage IV. Clinical and laboratory parameters were assessed at baseline and in 1 year of the follow-up. **Results.** Severe COPD course with frequent exacerbations, prominent clinical signs and significant impact on quality of life was directly and statistically significantly related to lower melatonin level. This was also associated with different sleep disorders, high-grade chronic systemic inflammation, and lower surfactant protein D (SP-D) level. **Conclusion.** Lower melatonin level in COPD patients could cause sleep disorders, decrease the antioxidant defense and SP-D level, increase the pro-inflammatory activity and decrease the anti-inflammatory activity.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, melatonin, cytokines, surfactant protein D.

For citation: Goncharenko O.V., Budnevskiy A.V., Kozhevnikova S.A., Ovsyannikov E.S. Clinical significance of melatonin level in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 7–17 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-7-17

В последнее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу самых распространенных хронических заболеваний легких [1, 2].

ХОБЛ – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и являющееся следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие вдыхаемых повреждающих частиц или газов [2]. Являющиеся неотъемлемой частью ХОБЛ, обострения и коморбидные состояния вносят значительный вклад в особенности клинической картины и прогноза данного заболевания [3].

ХОБЛ, являясь одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире, нередко может сопровождаться такими осложнениями, как нарушения сна. Инсомния и обструктивное ночное апноэ часто наблюдаются у пациентов с ХОБЛ.

Сопутствующие нарушения сна существенно ухудшают качество жизни (КЖ) пациентов с ХОБЛ, в связи с этим требуется дополнительное изучение этиологии, взаимосвязей и методов лечения описанных состояний [4].

Мелатонин является нейрого르몬ом, регулирующим биоритмы организма, иммуно- и нейроэндокринные процессы [5, 6].

В рамках суточного ритма организма мелатонин поддерживает цикл «сон / бодрствование», суточные изменения двигательной активности и температуры тела [7].

По данным ряда авторов, проблемы со сном разной степени выраженности определяются у 30,0–50,0 % больных ХОБЛ. Пациенты жалуются на проблемы с засыпанием, ночные пробуждения, непродолжительный и поверхностный сон, короткую стадию глубокого сна, фрагментацию сна, повышенную двигательную активность во сне, чувство усталости и неполноценного сна после пробуждения [8–9].

Отмечено, что степень выраженности нарушений качества и продолжительности сна тем больше, чем тяжелее течение ХОБЛ [10].

К одной из наиболее важных функций мелатонина относится антиоксидантная активность [11–12].

На современном этапе дисбаланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в тесной связи с оксидативным стрессом рассматриваются как компоненты единого механизма при ХОБЛ [2].

При ХОБЛ имеются единичные исследования, касающиеся влияния мелатонина на клиническое

течение заболевания, КЖ пациентов. Комплексные исследования, по результатам которых оценивались бы состояние антиоксидантной системы и иммунной защиты, степень выраженности системного воспаления, уровня специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D (SP-D) и влияние мелатонина на указанные показатели, практически не проводились.

Целью исследования явился анализ влияния мелатонина на выраженность диссомнических нарушений, профиль цитокинов и уровень SP-D у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- оценить качество сна пациентов с ХОБЛ II–IV стадии, установленной согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) в зависимости от уровня мелатонина в биологических средах (кровь, моча);
- исследовать уровни биомаркеров системного воспаления и SP-D в зависимости от степени тяжести ХОБЛ и уровня мелатонина в биологических средах (кровь, моча);
- выявить зависимости между уровнем мелатонина в биологических средах, качеством сна и течением ХОБЛ, клинико-инструментальными показателями, КЖ пациентов, а также показателями про- и противовоспалительного профиля, уровнем SP-D у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD;

## Материалы и методы

В исследование были включены больные ХОБЛ II–IV стадии по GOLD ( $n = 88$ : 62 мужчины и 26 женщин в возрасте от 40 до 80 лет; средний возраст –  $68,61 \pm 0,72$  года), группа D, фенотип с частыми обострениями, период вне обострения.

Из исследования были исключены лица моложе 40 и старше 80 лет с обострением заболевания, хронической сердечной недостаточностью  $\geq$  IIa стадии, бронхиальной астмой, другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями и их осложнениями.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государствен-

ный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол от 13.11.15 № 6.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ РФ (НШ 4994.2018.7).

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основе наличия факторов риска (в первую очередь табачного дыма), комплексной оценки симптомов заболевания, симптомов обструкции по данным объективного обследования и подтвержден результатами исследования функции внешнего дыхания (ФВД) в соответствии с рекомендациями GOLD (2017).

ХОБЛ II стадии по GOLD диагностирована в 31 (35,2%) случае из 88, III стадии – в 29 (33,0%), IV стадии – в 28 (31,8%).

Схемы индивидуально подобранной фармакологической терапии включали препараты 1-го ряда: 1-я схема – ингаляционный глюкокортикостероид (иГКС) + длительно действующий  $\beta_2$ -агонист (ДДБА) и длительно действующий антихолинергический препарат (ДДАХП); 2-я схема – ДДАХП. В качестве альтернативных препаратов рассматривались: 1-я схема – иГКС + ДДБА + ингибитор фосфодиэстеразы-4; 2-я схема – ДДАХП + ДДБА; 3-я схема – ДДАХП + ингибитор фосфодиэстеразы-4.

В зависимости от стадии ХОБЛ по GOLD сформированы 3 группы больных: 1-я ( $n = 31$ : 22 мужчины, 9 женщин; средний возраст –  $67,42 \pm 1,38$  года) – II стадия; 2-я ( $n = 29$ : 19 мужчин, 10 женщин; средний возраст –  $68,83 \pm 1,21$  года) – III стадия; 3-я ( $n = 28$ : 21 мужчина, 7 женщин; средний возраст –  $69,71 \pm 1,09$  года) – IV стадия.

Группы пациентов были сопоставимы по ряду социально-демографических показателей (пол, возраст, уровень образования, трудовая занятость, семейное положение), которые использовались для сравнительной оценки.

Статистически достоверных различий по полу и возрасту между группами пациентов с ХОБЛ II–IV

стадии по GOLD, включенных в исследование, не выявлено (табл. 1).

Статистически достоверных различий по уровню образования, трудовой занятости и семейному положению между группами пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD, включенных в исследование, также не отмечено (табл. 2).

В программу комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования участников исследования были включены следующие мероприятия:

- оценка течения ХОБЛ по количеству обострений, частоте визитов к врачу общей практики или семейному врачу или вызовов скорой медицинской помощи за прошедший год;
- оценка клинических симптомов ХОБЛ. Для выявления степени выраженности симптомов использовались визуальная аналоговая шкала (ВАШ); тяжести одышки – 4-балльная модифицированная шкала одышки (*modified Medical Research Council – mMRC*); для оценки симптомов ХОБЛ за 1 день и последнюю неделю – клинический опросник по ХОБЛ (*The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire – CCQ*); также оценивалась качественная и клиническая характеристика симптомов;
- исследование ФВД с помощью базовой методики (форсированной спирометрии) с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ (индекс Тиффно), повышения показателя ОФВ<sub>1</sub> (результат пробы с короткодействующим бронходилататором);
- проба с физической нагрузкой (ФН) по результату 6-минутного шагового теста (6-МШТ);
- оценка субъективного качества сна при помощи Анкеты оценки качества сна и индекса тяжести инсомнии (*Insomnia Severity Index – ISI*);

**Таблица 2**  
**Социальная характеристика пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD; n (%)**

**Table 2**  
**Social characteristics of patients with COPD GOLD stage II – IV; n (%)**

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Образование:			
• высшее	21 (23,8)	18 (20,5)	16 (18,2)
• среднее	10 (11,4)	11 (12,5)	12 (13,6)
	$\chi^2 = 0,71; p = 0,8712$		
Работающие	11 (12,5)	10 (11,4)	6 (6,8)
Неработающие, в т. ч. пенсионеры	20 (22,7)	19 (21,6)	22 (25,0)
	$\chi^2 = 1,66; p = 0,6458$		
Состоит в браке	18 (20,5)	17 (19,3)	18 (20,5)
Одинокие	13 (14,8)	12 (13,6)	10 (11,4)
	$\chi^2 = 0,28; p = 0,9630$		

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ.

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD по полу и возрасту**  
**Table 1**  
**Demographic characteristics of patients with COPD GOLD stage II – IV**

Характеристика	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Пол, n (%):			
• женщины	9 (10,2)	10 (11,4)	7 (7,9)
• мужчины	22 (25,0)	19 (21,6)	21 (23,9)
	$\chi^2 = 0,62; p = 0,8915$		
Возраст, годы	$67,42 \pm 1,38$	$68,83 \pm 1,21$	$69,71 \pm 1,09$
	$F = 0,58; p = 0,4481$		
	$F = 0,30; p = 0,5881$		
	$F = 1,65; p = 0,2035$		

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ.

- оценка тяжести заболевания и степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья по данным оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*);
- оценка КЖ у пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы по результатам респираторного опросника клиники святого Георгия (*St. George’s Respiratory Questionnaire – SGRQ*);
- биохимический анализ венозной крови с определением с помощью «сэндвич-варианта» твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) уровней интерлейкина (IL)-6, -8, -4, -10, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли-α (TNF-α), мелатонина, SP-D;
- анализ мочи с определением с помощью «сэндвич-варианта» твердофазного ИФА уровня мелатонина сульфата.

Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *SmartGraphics-5.1 Plus for Windows* и *Microsoft Office Excel for Windows*.

По данным обследования, пациенты 3 групп соответствовали фенотипу с частыми обострениями ( $\geq 2$  в год), которые лечатся антибактериальными препаратами и / или ГКС (табл. 3).

**Таблица 3**  
**Течение хронической обструктивной болезни легких у пациентов исследуемых групп; ежегодно**

**Table 3**  
**Clinical course of COPD in patients included in the study**

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Обострения	2,55 ± 0,12	2,68 ± 0,14	2,53 ± 0,09
Визиты к врачу общей практики (семейному врачу)	1,58 ± 0,16	2,58 ± 0,13	2,42 ± 0,10
Вызовы скорой медицинской помощи	1,19 ± 0,13	1,24 ± 0,12	1,60 ± 0,11

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ.

**Таблица 4**  
**Клинические симптомы хронической обструктивной болезни легких у пациентов исследуемых групп; баллы**

**Table 4**  
**Clinical signs of COPD in patients included in the study**

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Хронический кашель	3,22 ± 0,14	3,20 ± 0,12	4,39 ± 0,17
Вязкая мокрота	2,54 ± 0,12	3,24 ± 0,11	4,07 ± 0,15
Одышка	3,12 ± 0,12	3,17 ± 0,12	3,67 ± 0,13
Одышка по шкале mMRC	1,54 ± 0,10	1,73 ± 0,10	2,25 ± 0,11
Выраженность симптомов по шкале CCQ	2,81 ± 0,09	2,99 ± 0,08	3,10 ± 0,09

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; CCQ (*The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire*) – клинический опросник по ХОБЛ.

Результаты объективного анализа клинических симптомов заболевания и их степени выраженности, оцениваемые по данным ВАШ, mMRC и CCQ, представлены в табл. 4.

При выполнении 6-МШТ у пациентов 3 групп показана низкая толерантность к ФН (табл. 5).

Также по данным CAT и SGRQ во всех 3 группах отмечено низкое КЖ (табл. 6).

Из сопутствующих заболеваний в исследуемых группах чаще встречались заболевания верхних

**Таблица 5**  
**Толерантность к физической нагрузке у пациентов исследуемых групп**

**Table 5**  
**Physical tolerance in the patients included in the study**

	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, м	383,29 ± 4,62	327,27 ± 2,35	227,61 ± 1,85

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.

**Таблица 6**  
**Результаты оценки течения хронической обструктивной болезни легких по CAT и SGRQ у пациентов исследуемых групп; баллы**

**Table 6**  
**Quality of life measured with CAT test and St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) in the patients included in the study**

Тест	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
CAT	21,77 ± 0,13	23,42 ± 0,18	24,78 ± 1,20
SGRQ:			
• Симптомы	51,23 ± 2,34	55,90 ± 1,88	61,90 ± 1,11
• Активность	50,88 ± 1,98	61,27 ± 1,22	84,69 ± 1,07
• Влияние болезни	42,41 ± 3,12	45,79 ± 2,02	54,74 ± 1,88
• Общее КЖ	48,37 ± 1,26	50,85 ± 0,79	58,21 ± 1,06

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; SGRQ (*St. George’s Respiratory Questionnaire*) – респираторный опросник клиники святого Георгия; КЖ – качество жизни.

**Таблица 7**  
**Сопутствующие заболевания у пациентов исследуемых групп; n (%)**

**Table 7**  
**Comorbidity in the patients included in the study**

Сопутствующие заболевания	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Заболевания верхних дыхательных путей	14 (45,2)	13 (44,8)	11 (39,3)
Хронический гастрит (дуоденит)	10 (32,2)	8 (27,6)	9 (32,1)
Гипертоническая болезнь	7 (22,6)	8 (27,6)	8 (28,6)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ.

дыхательных путей, хронический гастрит (дуоденит), гипертоническая болезнь (табл. 7).

### Результаты и обсуждение

По данным субъективной оценки характеристик сна у пациентов, включенных в исследование, продемонстрирована прямая зависимость выраженности и тяжести инсомнии от степени тяжести ХОБЛ.

Так, у больных ХОБЛ IV стадии по GOLD ISI был достоверно выше в 1,3 и 1,5 раза по сравнению с ХОБЛ II и III стадиями по GOLD ( $F = 40,78$ ;  $p = 0,0000$  и  $F = 8,82$ ;  $p = 0,0057$  соответственно), а при ХОБЛ III стадии – достоверно в 1,2 раза выше по сравнению с таковым при ХОБЛ II стадии по GOLD ( $F = 5,61$ ;  $p = 0,0212$ ).

Результаты оценки субъективного качества сна по Анкете оценки качества сна также достоверно различались между группами: при ХОБЛ IV стадии по GOLD результат был достоверно ниже на 1,56 и 4,32 балла по сравнению с ХОБЛ III и II стадиями ( $F = 5,56$ ;  $p = 0,0219$ ;  $F = 59,98$ ;  $p = 0,0000$ ) соответственно; результат при ХОБЛ III стадии был достоверно ниже на 2,76 балла по сравнению с ХОБЛ II стадии ( $F = 17,01$ ;  $p = 0,0001$ ), т. е. чем выше стадия ХОБЛ, тем более выражены у пациентов диссомнические нарушения (табл. 8).

При исследовании уровня мелатонина, определяемого в биологических средах у пациентов с ХОБЛ II–IV стадиями по GOLD, выявлены его соответствие субъективной оценке характеристик сна и степени тяжести инсомнии, а также зависимость уровня гормона от степени тяжести ХОБЛ. Так, уровень мелатонина в крови у пациентов с ХОБЛ IV стадии был достоверно ниже на 7,35 и 11,44 пг / мл по сравнению с ХОБЛ III и II стадиями ( $F = 21,42$ ;  $p = 0,0000$  и  $F = 24,33$ ;  $p = 0,0000$ ), а при ХОБЛ III стадии – достоверно ниже на 4,09 пг / мл по сравнению с ХОБЛ II стадии ( $F = 5,40$ ;  $p = 0,0242$ ) соответственно.

Уровень мелатонина в моче у пациентов с ХОБЛ IV стадии по GOLD был достоверно ниже на 5,61 и 16,43 нг / мл по сравнению с ХОБЛ III и II стадиями ( $F = 11,69$ ;  $p = 0,0013$  и  $F = 58,11$ ;  $p = 0,0000$ ), а при ХОБЛ III стадии – достоверно ниже на 10,82 нг / мл

**Таблица 8**  
**Качество сна у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадиями по GOLD**  
**Table 8**

#### Quality of sleep in patients with COPD GOLD stage II – IV

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Анкета оценки качества сна, баллы	21,03 ± 0,39	18,27 ± 0,53*	16,71 ± 0,39*
ISI	11,87 ± 0,80	14,89 ± 1,01*	18,25 ± 0,56*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; ISI (Insomnia Severity Index) – индекс тяжести инсомнии; \* – различия между группами высокодостоверны ( $p \leq 0,05$ ).  
Note. \*, difference is statistically significant ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 9**  
**Уровень мелатонина в крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадиями по GOLD**  
**Table 9**  
**Melatonin blood level in patients with COPD GOLD stage II – IV**

Уровень мелатонина	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
В крови, пг / мл	23,62 ± 2,14	18,16 ± 1,03*	12,32 ± 0,69*
В моче, нг / мл	22,61 ± 2,3	11,79 ± 1,81*	6,18 ± 0,62*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; \* – различия между группами высокодостоверны ( $p \leq 0,05$ ).  
Note. \*, difference is statistically significant ( $p \leq 0,05$ ).

по сравнению с ХОБЛ II стадии ( $F = 11,04$ ;  $p = 0,0019$ ) соответственно (табл. 9).

При оценке активности системного воспалительного ответа показано, что степень его выраженности напрямую связана со степенью тяжести ХОБЛ.

У пациентов с ХОБЛ IV стадии по GOLD по сравнению с ХОБЛ III стадиями показатели провоспалительного профиля – IL-6, -8, СРБ и TNF- $\alpha$  – были достоверно выше на 6,68; 4,00; 6,36 и 6,82 пг / мл ( $F = 17,41$ ;  $p = 0,0001$ ;  $F = 7,01$ ;  $p = 0,0371$ ;  $F = 22,75$ ;  $p = 0,0000$ ;  $F = 143,37$ ;  $p = 0,0000$ ), а по сравнению с ХОБЛ II стадиями – на 10,39; 8,36; 13,44 и 11,21 пг / мл ( $F = 7,88$ ;  $p = 0,0068$ ;  $F = 5,45$ ;  $p = 0,0238$ ;  $F = 141,86$ ;  $p = 0,0000$ ;  $F = 204,03$ ;  $p = 0,0000$ ); при ХОБЛ III стадиями по сравнению со II стадией – на 3,71; 4,36; 7,08 и 4,39 пг / мл ( $F = 33,50$ ;  $p = 0,0000$ ;  $F = 4,85$ ;  $p = 0,0325$ ;  $F = 117,54$ ;  $p = 0,0000$ ;  $F = 117,54$ ;  $p = 0,0000$ ) соответственно.

Показатели противовоспалительного профиля – IL-4 и -10 – были достоверно ниже у больных ХОБЛ IV стадии по GOLD по сравнению с ХОБЛ III стадиями на 0,34 и 1,57 пг / мл ( $F = 4,68$ ;  $p = 0,0308$ ;  $F = 0,46$ ;  $p = 0,5003$ ), с ХОБЛ II стадиями – на 1,10 и 2,98 пг / мл ( $F = 22,53$ ;  $p = 0,0000$ ;  $F = 0,90$ ;  $p = 0,3466$ ), а при

**Таблица 10**  
**Провоспалительный и противовоспалительный профиль у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадиями по GOLD**  
**Table 10**  
**Pro- and anti-inflammatory profiles in patients with COPD GOLD stage II – IV**

Показатель, пг / мл	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
IL-6	11,17 ± 1,09	14,88 ± 0,71*	21,56 ± 1,44*
IL-8	21,96 ± 1,21	26,32 ± 1,42*	30,32 ± 11,60*
СРБ	11,08 ± 0,23	18,16 ± 0,55*	24,52 ± 1,22*
TNF- $\alpha$	8,64 ± 0,19	13,03 ± 0,24*	19,85 ± 0,52*
IL-4	2,92 ± 0,20	2,16 ± 0,13*	1,92 ± 0,12*
IL-10	25,1 ± 3,02	23,70 ± 2,23*	22,13 ± 0,67*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; IL – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; \* – различия между группами высокодостоверны ( $p \leq 0,05$ ).  
Note. \*, difference is statistically significant ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 11**  
**Уровень сурфактантного белка D у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD; нг / мл**  
**Table 11**  
**Surfactant protein D level in patients with COPD GOLD stage II – IV**

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
SP-D	106,34 ± 1,45	73,25 ± 3,12*	53,34 ± 2,77*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; SP-D – сурфактантный белок D; \* – различия между группами высокодостоверны ( $p \leq 0,05$ ).

Note. \*, difference is statistically significant ( $p \leq 0,05$ ).

ХОБЛ III стадии по сравнению со II стадией – на 0,76 и 1,41 пг / мл ( $F = 10,02$ ;  $p = 0,0027$ ;  $F = 0,14$ ;  $p = 0,7089$ ) соответственно (табл. 10).

По результатам анализа содержания SP-D – специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – в случае IV стадии продемонстрирован достоверно низкий его уровень – в 1,3 и 2,0 раза по сравнению с ХОБЛ III и II стадии по GOLD ( $F = 7,45$ ;  $p = 0,0088$ ;  $F = 26,25$ ;  $p = 0,0000$ ), а при ХОБЛ III стадии – в 1,5 раза по сравнению с ХОБЛ II стадии ( $F = 11,96$ ;  $p = 0,0011$ ) соответственно (табл. 11).

Для выявления зависимости и степени статистической связи между уровнем мелатонина в био-

логических средах, качеством сна и течением ХОБЛ, клинико-инструментальными показателями, КЖ пациентов, а также зависимости и степени статистической связи между уровнем мелатонина в биологических средах и показателями про- и противовоспалительного профиля, уровнем SP-D у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD проведен корреляционный анализ с оценкой полученных значений коэффициентов корреляции ( $p < 0,05$ ); табл. 12–13.

По данным настоящего исследования показано, что степень выраженности и тяжесть инсомнии напрямую зависят от степени тяжести ХОБЛ; уровень мелатонина (в крови и моче) соответствует субъективной оценке характеристик сна и степени тяжести инсомнии; установлено также, что чем выше степень тяжести ХОБЛ, тем ниже уровень мелатонина в биологических средах.

К одной из наиболее важных функций мелатонина относится антиоксидантная активность. В качестве антиоксиданта мелатонин действует повсеместно, проникая через все биологические барьеры [5].

Механизм антиоксидантного действия мелатонина обусловлен способностью связывать свободные радикалы и экзогенные канцерогены, а также активировать глутатионпероксидазу (ГП) [13]. Показано, что изменение активности ГП / глутатионредуктазной (ГР) антиоксидантной системы следует за ритмами синтеза мелатонина [14]. Мелатонин способен стимулировать экспрессию генов, ответственных за

**Таблица 12**  
**Корреляция параметров у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD**  
**Table 12**  
**Correlation coefficients in patients with COPD GOLD stage II – IV**

Параметр	Анкета оценки качества сна	ISI	Уровень мелатонина	
			в крови	в моче
ХОБЛ II–IV стадии по GOLD	0,15	-0,10	-0,11	-0,66*
Число обострений ХОБЛ	-0,22*	0,25*	-0,17	-0,21*
Визиты к врачу общей практики (семейному врачу)	-0,05	-0,05	0,30	-0,17
Вызовы скорой медицинской помощи	0,06	0,08	-0,05	-0,05
Хронический кашель	-0,21*	0,27*	0,30	-0,15
Вязкая мокрота	0,09	-0,11	0,09	0,05
Одышка	-0,59*	0,43*	-0,03	-0,06
Одышка по mMRC	0,05	0,09	-0,15	-0,06
ССQ	-0,73*	0,74*	-0,09	0,08
ОФВ <sub>1</sub>	-0,12	0,03	0,11	0,17
ФЖЕЛ	0,27*	-0,17	-0,06	0,19
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	-0,43*	0,31*	0,01	0,02
6-МШТ	0,30	0,03	0,09	0,05
CAT	-0,65*	0,55*	-0,08	-0,01
Оценка по SGRQ:				
• Симптомы	-0,15	0,01	-0,06	-0,07
• Активность	-0,05	-0,05	0,30	-0,15*
• Влияние болезни	-0,32*	0,39*	-0,27*	-0,31*
• Общее КЖ	-0,40*	0,38*	-0,21*	-0,28*

Примечание: ISI (Insomnia Severity Index) – индекс тяжести инсомнии; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; CCQ (The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire) – клинический опросник по ХОБЛ; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респираторный опросник клиники святого Георгия; КЖ – качество жизни; \* – значения коэффициентов корреляции статистически достоверны ( $p \leq 0,05$ ).

Note. \*, the relationship is statistically significant ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 13**  
**Корреляция параметров у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD**  
**Table 13**  
**A relationship between melatonin blood and urine levels and inflammatory biomarkers in patients with COPD GOLD stage II – IV**

Параметры	Уровень мелатонина	
	в крови	в моче
IL-6	-0,11	-0,23*
IL-8	0,03	-0,16
СРБ	0,13	-0,06
TNF- $\alpha$	-0,02	-0,12
IL-4	0,29*	-0,06
IL-10	-0,01	-0,15
SP-D	-0,05	0,23*

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; IL – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; SP-D – сурфактантный белок D; \* – значения коэффициентов корреляции статистически достоверны ( $p \leq 0,05$ ).  
 Note. \*, the relationship is statistically significant ( $p \leq 0.05$ ).

синтез Cu-Zn-зависимой супероксиддисмутазы [15]. Известно, что данный гормон может выступать активным донором электронов, эффективным перехватчиком свободных радикалов  $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{OON}$ ,  $\cdot\text{O}_2$  и синглетного кислорода,  $\text{NO}\cdot$  и  $\text{ONOO}\cdot^-$  [16], а также может ингибировать фермент NO-синтазу [17]. Показано [18], что 6-гидроксимелатонин, стимулируя переход  $\text{Fe}^{3+}$  в  $\text{Fe}^{2+}$  в реакции Фентона, перехватывает образующиеся  $\cdot\text{OH}$ , проявляя таким образом антиоксидантные свойства. Мелатонин уменьшает уровень продуктов пероксидного окисления липидов – диеновых, триеновых конъюгатов, малонового диальдегида, восстанавливает концентрацию антиоксиданта глутатиона при развитии экспериментального холестаза, а также при почечной недостаточности [19].

При низком уровне мелатонина баланс между антиоксидантными и прооксидантными ферментами смещается в сторону прооксидантов и реализуется в виде оксидативного стресса – универсального механизма повреждения биологических тканей [20].

Одна из наиболее серьезных дисфункций на фоне дисбаланса между окислительными и антиоксидантными процессами – нарушение иммунного статуса организма, что сопровождается изменениями цитокинового профиля. На современном этапе дисбаланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в тесной связи с оксидативным стрессом рассматриваются как компоненты единого механизма при ХОБЛ (GOLD, 2017).

По результатам настоящего исследования также установлено следующее: чем выше степень тяжести ХОБЛ и, соответственно, ниже уровень мелатонина (кровь, моча), тем выше степень выраженности активности системного воспалительного ответа. Показатели провоспалительного профиля – IL-6, IL-8, СРБ и TNF- $\alpha$  были достоверно выше у пациентов с ХОБЛ IV стадии по сравнению со II и III стадиями. Показатели противовоспалительного про-

филя – IL-4 и -10 были достоверно ниже у пациентов с ХОБЛ IV стадии по GOLD по сравнению со II и III стадиями.

При определении уровня SP-D у обследуемых выявлена следующая тенденция – чем выше степень тяжести ХОБЛ и ниже уровень мелатонина, тем ниже уровень специфического маркера воспалительного процесса. По данным литературы, при ХОБЛ низкий уровень SP-D в легких рассматривается не только как фактор усиления процесса воспаления и повышенного риска восприимчивости к респираторным инфекциям, но и как диагностический маркер поражения легких, что может быть использовано для прогноза состояния и течения ХОБЛ [21].

Результаты данного исследования подтверждены также проведенным корреляционным анализом; выявлено, что низкий уровень мелатонина, отражающийся на биоритмах больных ХОБЛ в виде различных диссомнических нарушений, статистически значимо напрямую связан с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями, выраженной клинической симптоматикой и значимым влиянием на КЖ; у пациентов с ХОБЛ и низким уровнем мелатонина активнее протекает хроническое системное воспаление с повышением уровня IL-6 и снижением уровня IL-4, прослеживается тенденция к снижению уровня SP-D, иммунной защиты, а также активации воспалительных процессов.

Полученные в ходе исследования показатели соответствуют современным научным данным и концепциям.

У пациентов с ХОБЛ часто наблюдается бессонница. При этом коррекция сна традиционными бензодиазепинами может усилить гипоксемию ночью, а в тяжелых случаях – привести к дыхательной недостаточности [22].

Известно, что для лечения бессонницы при ХОБЛ показан рамелтеон – агонист рецептора мелатонина MT(1) / MT(2). На фоне приема рамелтеона в дозе 8 мг и плацебо в течение 5–10 ночей за 30 мин до полисомнографического мониторинга у больных ХОБЛ *M. Kryger et al.* (2009) не обнаружено значительного изменения сатурации кислородом крови в течение всей ночи, однако отмечены увеличение общего времени сна (389,0 мин vs 348,4 мин;  $p = 0,019$ ) и его эффективность (81,0 % vs 72,6 %;  $p = 0,019$ ) и уменьшение времени ожидания сна (23,1 мин vs 56,9 мин;  $p = 0,051$ ). При использовании рамелтеона в дозе 16 мг (что в 2 раза превышает рекомендуемую терапевтическую дозу) у больных ХОБЛ не установлено клинически или статистически значимых эффектов на оксигенацию и ФВД на фоне улучшенного качества сна [23].

*A. Halvani et al.* (2013) приведены данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния мелатонина на сон и показатели ФВД при ХОБЛ. В исследовании приняли участие больные ХОБЛ ( $n = 25$ ) разной степени тяжести. За 1 ч до сна в течение 21 дня пациенты получали 3 мг мелатонина ( $n = 12$ ) и плацебо ( $n = 13$ ) перорально в виде разовой дозы. Качество сна оце-

нивалось по индексу качества сна, установленного на основании данных, полученных при заполнении опросника по качеству сна Питсбургского университета (PSQI); дневная сонливость измерялась по шкале сонливости Эпворта (*Epworth*). Уровень выполнения упражнений оценивался с помощью спирографии и 6-МШТ. При этом продемонстрировано, что после терапии мелатонином значительно улучшились показатели PSQI, особенно время ожидания и продолжительность сна, однако различий в дневной сонливости, ФВД и уровне выполнения упражнений не получено. Сделан вывод о том, что мелатонин оказывает влияние на улучшение качества сна при ХОБЛ [24].

Использование мелатонина может быть эффективным подходом к лечению ХОБЛ, предотвращая преждевременное старение легких [25]. В период обострения ХОБЛ происходит уменьшение активности ГП, ГР, каталазы, уровня мелатонина, лейкоцитов, рО<sub>2</sub> и увеличение количества малонового диальдегида, эозинофилов, активности супероксиддисмутазы по сравнению с данными стабильного периода. Оксидативный стресс в период обострения больных ХОБЛ увеличивается, в то время как уровень антиоксидантных ферментов и мелатонина снижается [26].

В работе *A.G. de Matos Cavalcante et al.* (2012) на фоне приема мелатонина (3 мг в сутки) в течение 3 мес. у пациентов с ХОБЛ наблюдалось 1,6-кратное снижение уровня 8-изопростана ( $p = 0,01$ ), а также уменьшение выраженности одышки без существенных изменений ФВД при выполнении физических упражнений; 8-изопростан образуется при неферментативном окислении фосфолипидов клеточных мембран и служит надежным маркером уровня оксидативного стресса в организме. У пациентов, получавших плацебо, отмечалось увеличение уровня IL-8. Сделано предположение, что при приеме мелатонина нормализуется интенсивность оксидативного стресса и одышки при ХОБЛ [27].

*G.D.Kim et al.* (2012) установлено, что акролеин-индуцированной синтез IL-8 в фибробластах легких у человека сопровождается повышением уровня фосфорилирования протеинкиназ АКТ (семейство серинтреониновых протеинкиназ – *serine-threonine protein kinase*) – продуктов генов *akt*; другие названия АКТ – протеинкиназа В (*protein kinase B* – PKB), PKB/АКТ и внеклеточные регулируемые киназы (ERK1/2). Мелатонин подавляет акролеин-индуцированной синтез IL-8 в этих клетках через ингибирование сигнального пути PI3K/АКТ и ERK1/2. Киназа АКТ1 является ключевым ферментом сигнального пути PI3K/АКТ и вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток [28].

При введении мелатонина мышам (10 или 20 мг / кг внутривенно за 1 ч до воздействия сигаретного дыма) заметно уменьшалось количество нейтрофилов, провоспалительных медиаторов, миелопероксидазы и муцина MUC5AC. Мелатонин ингибирует фосфорилирование киназы ERK и экспрессию Sp1 (*specificity protein-1* – фактор транскрип-

ции человека, регулирующий многочисленные гены) [29].

В экспериментальном исследовании на крысах также установлено, что мелатонин ослабляет воспаление дыхательных путей через сиртуин-1 (SIRT1)-зависимое ингибирование NLRP3 инфламмосомы (особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, ассоциированный с хроническим воспалением) и IL-1 $\beta$ , оказывая защитное действие при ХОБЛ [30].

Легочный фиброз является необратимым ответом и важной особенностью ХОБЛ. *N.R.Shin et al.* (2017) исследовано влияние мелатонина на развитие фиброза при ХОБЛ мышей. Мыши подвергались воздействию сигаретного дыма в течение 1 ч в день (8 сигарет в день) с 1-го по 7-й день. Мелатонин (10 или 20 мг / кг) вводился внутривенно за 1 ч до воздействия сигаретного дыма. При воздействии мелатонина уменьшалось количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, ингибировалась экспрессия трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), коллагена I, подавлялась повышенная экспрессия фиброзных медиаторов в ткани легких, подвергнутых воздействию сигаретного дыма. Помимо этого, совместное введение мелатонина и ингибиторов TGF- $\beta_1$  приводило к более выраженному эффекту подавления фиброзных процессов. Таким образом, посредством ингибирования TGF- $\beta_1$  мелатонин подавляет фиброзные реакции, вызванные сигаретным дымом [31].

*I.S.Shin et al.* (2014) исследовано воздействие мелатонина на синтез муцина MUC5AC у пациентов с ХОБЛ. Мелатонин значительно сокращал уровень мРНК и белка MUC5AC, уровень IL-6, а также фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), в т. ч. ERK1/2, JNK и P-38 на фоне воздействия эпидермального фактора роста. Применение комбинации мелатонина и ингибитора МАРК более эффективно подавляет фосфорилирование МАРК, чем использование только ингибитора МАРК, что приводит к снижению экспрессии MUC5AC. Сигнальные пути МАРК представляют собой группу мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митогенактивируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы. Мелатонин эффективно подавляет экспрессию MUC5AC. Такие эффекты могут быть тесно связаны с ингибированием фосфорилирования МАРК. По результатам исследования показано, что мелатонин может представлять собой потенциальное лекарственное средство в терапии ХОБЛ [32].

Таким образом, несомненно, мелатонин имеет терапевтический потенциал для лечения ХОБЛ. Изучение возможности применения мелатонина в качестве снотворного и лекарственного препарата, улучшающего дыхательную функцию при ХОБЛ, представляет определенный интерес. Для создания рекомендаций по безопасному применению мелатонина с целью коррекции нарушения сна и дыхатель-

ной функции у больных ХОБЛ необходимы дальнейшие долгосрочные исследования с участием большего числа пациентов.

## Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD выявлены диссомнические нарушения от легкой до умеренной степени выраженности, соответствующие низкому уровню мелатонина, определяемого в биологических средах (кровь, моча);
- с увеличением стадии ХОБЛ прослеживается тенденция к снижению уровня SP-D, отвечающего за модулирование иммунной защиты и воспаления;
- низкий уровень мелатонина у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD, обуславливая низкую антиоксидантную защиту, низкий уровень SP-D и соответствующее снижение иммунной защиты организма, сопряжены с высокой активностью провоспалительной системы и низкой активностью противовоспалительной системы;
- степень тяжести ХОБЛ II–IV стадии по GOLD, частые обострения заболевания, выраженные симптомы и их влияние на различные сферы жизни (повседневная, трудовая, социальная и др.) и степень обструкции ассоциированы с активностью хронического системного воспаления в виде повышенного уровня показателей провоспалительного профиля и сниженного уровня показателей противовоспалительного профиля.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

### Conflict of interest

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

## Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство в 3 т., 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра; 2017.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2017. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available at: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
3. Авдеев С.Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии. *Пульмонология*. 2014; (6): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72.
4. Budhiraja R., Parthasarathy S., Budhiraja P. et al. Insomnia in patients with COPD. *Sleep*. 2012; 35 (3): 369–375. DOI: 10.5665/sleep.1698.
5. Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Овсянников Е.С., Гончаренко О.В. Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 372–378. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-372-378.
6. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Резова Н.В., Шкатова Я.С. Мелатонин и артериальная гипертония: возможная роль в комплексной терапии. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (12): 122–126. DOI: 10.17116/terarkh20178912122-126.
7. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма. *Успехи физиологических наук*. 2008; 39 (4): 52–76.
8. Hynninen M.J., Pallesen S., Hardie J. et al. Insomnia symptoms, objectively measured sleep, and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease outpatients. *Sleep Med*. 2013; 14 (12): 1328–1333. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.08.785.
9. Vozoris N.T., Fischer H.D., Wang X. et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (2): 332–340. DOI: 10.1183/09031936.00008014.
10. Трибунцева Л.В., Кожевникова С.А., Бурлачук В.Т., Прозорова Г.Г. Влияние расстройства сна и депрессии на течение хронической обструктивной болезни легких. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15 (S): 150–154.
11. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабжания Н.Б. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 123–127. DOI: 10.17116/terarkh2017891123-127.
12. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С. Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 359–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-359-367.
13. Subramanian P., Dakshayani K.B., Pandi-Perumal S.R. et al. 24-hour rhythms in oxidative stress during hepatocarcinogenesis in rats: effect of melatonin or alpha-ketoglutarate. *Redox. Rep*. 2008; 13 (2): 78–86. DOI: 10.1179/135100008X259178.
14. Hardeland R., Coto-Montes A., Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidant defense mechanisms. *Chronobiol. Int*. 2003; 20 (6): 921–962.
15. Hardeland R. Melatonin and the electron transport chain. *Cell. Mol. Life Sci*. 2017; 74 (21): 3883–3896. DOI: 10.1007/s00018-017-2615-9.
16. Esrefoglu M., Gül M., Emre M.H. et al. Protective effect of low dose of melatonin against cholestatic oxidative stress after common bile duct ligation in rats. *World J. Gastroenterol*. 2005; 11 (13): 1951–1956. DOI: 10.3748/wjg.v11.i13.1951.
17. Djordjevic B., Cvetkovic T., Stoimenov T.J. et al. Oral supplementation with melatonin reduces oxidative damage and concentrations of inducible nitric oxide synthase, VEGF and matrix metalloproteinase 9 in the retina of rats with streptozotocin/nicotinamide induced pre-diabetes. *Eur. J. Pharmacol*. 2018; 833: 290–297. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.011.
18. Maharaj D.S., Limson J.L., Daya S. 6-Hydroxymelatonin converts Fe (III) to Fe (II) and reduces iron-induced lipid peroxidation. *Life Sci*. 2003; 72 (12): 1367–1375.
19. Cruz A., Tasset I., Ramirez L.M. et al. Effect of melatonin on myocardial oxidative stress induced by experimental obstructive jaundice. *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 2009; 101 (7): 460–463.
20. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell. Biochem*. 2008; 49: 241–268. DOI: 10.1007/978-1-4020-8831-5-9.
21. Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Малышев И.Ю. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его

- роль. *Современные проблемы науки и образования*. 2011; 4: 1–10.
22. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med*. 2009; 10 (1): 19–25. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.06.005.
  23. Kryger M., Roth T., Wang-Weigand S., Zhang J. The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath*. 2009; 13 (1): 79–84. DOI: 10.1007/s11325-008-0196-4.
  24. Halvani A., Mohsenpour F., Nasiriani K. Evaluation of exogenous melatonin administration in improvement of sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos*. 2013; 12 (2): 9–15.
  25. Milkowska-Dymanowska J., Bialas A.J., Makowska J. et al. Geroprotectors as a therapeutic strategy for COPD – where are we now? *Clin. Interv. Aging*. 2017; 2017 (12): 1811–1817. DOI: 10.2147/CIA.S142483.
  26. Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell. Biochem. Funct*. 2009; 27 (5): 276–283. DOI: 10.1002/cbf.1569.
  27. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F., de Bruin V.M. et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal. Res*. 2012; 53 (3): 238–244. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
  28. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal. Res*. 2012; 52 (3): 356–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
  29. Shin I.S., Shin N.R., Park J.W. et al. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal. Res*. 2015; 58 (1): 50–60. DOI: 10.1111/jpi.12192.
  30. Peng Z., Zhang W., Qiao J., He B. Melatonin attenuates airway inflammation via SIRT1 dependent inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-1 $\beta$  in rats with COPD. *Int. Immunopharmacol*. 2018; 62: 23–28. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.033.
  31. Shin N.R., Park J.W., Lee I.C. et al. Melatonin suppresses fibrotic responses induced by cigarette smoke via down-regulation of TGF- $\beta$ 1. *Oncotarget*. 2017; 8 (56): 95692–95703. DOI: 10.18632/oncotarget.21680.
  32. Shin I.S., Park J.W., Shin N.R. et al. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells. *J. Pineal. Res*. 2014; 56 (4): 398–407. DOI: 10.1111/jpi.12127.
  4. Budhiraja R., Parthasarathy S., Budhiraja P. et al. Insomnia in patients with COPD. *Sleep*. 2012; 35 (3): 369–375. DOI: 10.5665/sleep.1698.
  5. Budnevskiy A.V., Tsvetkova L.N., Ovsyannikov E.S., Goncharenko O.V. [A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (3): 372–378. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-372-378 (in Russian)
  6. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Rezova N.V., Shkatova Ya.S. [Melatonin and hypertension: a possible role in complex therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (12): 122–126. DOI: 10.17116/terarkh20178912122-126 (in Russian).
  7. Anisimov V.N. [Epiphysis, biorhythms and aging]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2008; 39 (4): 52–76 (in Russian).
  8. Hynninen M.J., Pallesen S., Hardie J. et al. Insomnia symptoms, objectively measured sleep, and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease outpatients. *Sleep Med*. 2013; 14 (12): 1328–1333. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.08.785.
  9. Vozoris N.T., Fischer H.D., Wang X. et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (2): 332–340. DOI: 10.1183/09031936.00008014.
  10. Tribuntseva L.V., Kozhevnikova S.A., Burlachuk V.T., Prozorova G.G. [An impact of sleep disorders and depression on the course of chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016; 15 (S): 150–154 (in Russian).
  11. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Labzhaniya N.B. [Chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome: Pathophysiological and clinical features]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (1): 123–127 (in Russian).
  12. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Shkatova Y.S. [A relationship between chronic obstructive pulmonary disease, obesity and melatonin level]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 359–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-359-367 (in Russian).
  13. Subramanian P., Dakshayani K.B., Pandi-Perumal S.R. et al. 24-hour rhythms in oxidative stress during hepatocarcinogenesis in rats: effect of melatonin or alpha-ketoglutarate. *Redox. Rep*. 2008; 13 (2): 78–86. DOI: 10.1179/135100008X259178.
  14. Hardeland R., Coto-Montes A., Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol. Int*. 2003; 20 (6): 921–962.
  15. Hardeland R. Melatonin and the electron transport chain. *Cell. Mol. Life Sci*. 2017; 74 (21): 3883–3896. DOI: 10.1007/s00018-017-2615-9.
  16. Esrefoglu M., Gül M., Emre M.H. et al. Protective effect of low dose of melatonin against cholestatic oxidative stress after common bile duct ligation in rats. *World J. Gastroenterol*. 2005; 11 (13): 1951–1956. DOI: 10.3748/wjg.v11.i13. 1951.
  17. Djordjevic B., Cvetkovic T., Stoimenov T.J. et al. Oral supplementation with melatonin reduces oxidative damage and concentrations of inducible nitric oxide synthase, VEGF and matrix metalloproteinase 9 in the retina of rats with streptozotocin/nicotinamide induced pre-diabetes. *Eur. J. Pharmacol*. 2018; 833: 290–297. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.011.
  18. Maharaj D.S., Limson J.L., Daya S. 6-Hydroxymelatonin converts Fe (III) to Fe (II) and reduces iron-induced lipid peroxidation. *Life Sci*. 2003; 72 (12): 1367–1375.
  19. Cruz A., Tasset I., Ramirez L.M. et al. Effect of melatonin on myocardial oxidative stress induced by experimental obstructive jaundice. *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 2009; 101 (7): 460–463.

Поступила 03.07.18

## References

1. Chuchalin A.G. [Respiratory Medicine: Guideline]. The 2<sup>nd</sup> Edition. Moscow: Litterra; 2017 (in Russian).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2017. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available at: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
3. Avdeev S.N. [Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a choice of antibacterial treatment]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72 (in Russian).

20. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell. Biochem.* 2008; 49: 241–268. DOI: 10.1007/978-1-4020-8831-5\_9.
21. Lyamina S.V., Vedenikin T.Yu., Malyshev I.Yu. [Current approach to evaluation of immune response in lung diseases: a role of surfactant protein D]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2011; 4: 1–10 (in Russian).
22. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med.* 2009; 10 (1): 19–25. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.06.005.
23. Kryger M., Roth T., Wang-Weigand S., Zhang J. The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath.* 2009; 13 (1): 79–84. DOI: 10.1007/s11325-008-0196-4.
24. Halvani A., Mohsenpour F., Nasiriani K. Evaluation of exogenous melatonin administration in improvement of sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos.* 2013; 12 (2): 9–15.
25. Milkowska-Dymanowska J., Bialas A.J., Makowska J. et al. Geroprotectors as a therapeutic strategy for COPD – where are we now? *Clin. Interv. Aging.* 2017; 2017 (12): 1811–1817. DOI: 10.2147/CIA.S142483.
26. Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (5): 276–283. DOI: 10.1002/cbf.1569.
27. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F., de Bruin V.M. et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal. Res.* 2012; 53 (3): 238–244. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
28. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal. Res.* 2012; 52 (3): 356–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
29. Shin I.S., Shin N.R., Park J.W. et al. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal. Res.* 2015; 58 (1): 50–60. DOI: 10.1111/jpi.12192.
30. Peng Z., Zhang W., Qiao J., He B. Melatonin attenuates airway inflammation via SIRT1 dependent inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-1 $\beta$  in rats with COPD. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 62: 23–28. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.033.
31. Shin N.R., Park J.W., Lee I.C. et al. Melatonin suppresses fibrotic responses induced by cigarette smoke via down-regulation of TGF- $\beta$ 1. *Oncotarget.* 2017; 8 (56): 95692–95703. DOI: 10.18632/oncotarget.21680.
32. Shin I.S., Park J.W., Shin N.R. et al. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells. *J. Pineal. Res.* 2014; 56 (4): 398–407. DOI: 10.1111/jpi.12127.

Received July 03, 2018

# ГЕТЕРОГЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРОЯВЛЯЕТСЯ РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ<sup>1</sup>



**T2-астма** обусловлена воспалением 2-го типа и включает как аллергический, так и эозинофильный фенотипы<sup>2</sup>

**ИЛ-4** играет важную роль в:

- Продукции других цитокинов, включая ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13<sup>6</sup>
- Дифференцировке Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа, рекрутировании тучных клеток и переключении В-лимфоцитов на синтез IgE<sup>6</sup>
- Рекрутировании эозинофилов<sup>7-10</sup>

**ИЛ-4** стимулирует продукцию ИЛ-13 и ИЛ-5<sup>6</sup>

- ИЛ-5 способствует активации, выживанию и рекрутированию эозинофилов<sup>7-10</sup>
- ИЛ-13 способствует гиперплазии бокаловидных клеток, гиперсекреции слизи и фиброзу подслизистого слоя в дыхательных путях<sup>11</sup>

**ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13** являются ключевыми факторами, инициирующими воспаление 2-го типа и играющими центральную роль в сложном патогенезе астмы<sup>3-5</sup>

ИЛ – интерлейкин; IgE – иммуноглобулин E; EOS – эозинофил; T2-астма – эндотип бронхиальной астмы, в основе которого лежит иммунный ответ 2-го типа (type 2 immune response) и воспаление 2-го типа (type 2 inflammation).  
1. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. МОО Российское респираторное общество, ММО Педиатрическое респираторное общество. 2016 г. 76 с. 2. Wenzel S.E. Nature Medicine. 2012; 18: 716–25. 3. Fulkerson P.C. et al. Nat Rev Drug Discov. 2013; 12(2): 1–23. 4. Caruso M. et al. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013; 13(6): 677–685. 5. Hammad H. et al. Nat Rev Immunol. 2008; 8: 193–204. 6. Maes T., Joos G.F., Brusselle G.G. Targeting interleukin-4 in asthma: lost in translation? Am J Respir Cell Mol Biol. 2012; 47(3): 261–270. 7. Berair R, Pavord ID. Rationale and clinical results if inhibiting interleukin-5 for the treatment of severe asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2013; 13(5): 469–476. 8. Fahy J. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. Nat Rev Immunol. 2015; 15(1): 57–65. 9. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. Nat Med. 2013; 19(8): 977–999. 10. Toru H., Pawankar R., Ra C., Yata J., Nakahata T. Human mast cells produce IL-13 by high-affinity IgE receptor cross-linking: enhancing IL-13 production by IL-4-primed human mast cells. J Allergy Clin Immunol. 1998; 102(3): 491–502. 11. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z., et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities and eotaxin production. J Clin Invest. 1999; 103(6): 779–788. Исследование выполнено in vivo на модели трансгенных мышей с гиперпродукцией ИЛ-13.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)  
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru  
SARU.DUP.18.09.1768

## Российское респираторное общество

Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»

# Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых

*А.Г.Чучалин<sup>1</sup>, Н.И.Брико<sup>2,3</sup>, С.Н.Авдеев<sup>2,4</sup>, А.С.Белевский<sup>1</sup>, Т.Н.Биличенко<sup>4</sup>, И.В.Демко<sup>5</sup>, О.М.Драпкина<sup>6</sup>, А.В.Жестков<sup>7</sup>, А.А.Зайцев<sup>8</sup>, Г.Л.Игнатова<sup>9</sup>, О.В.Ковалишена<sup>10</sup>, В.А.Кориунов<sup>2</sup>, М.П.Костинов<sup>2,11</sup>, В.Ю.Мишланов<sup>12</sup>, С.В.Сидоренко<sup>13</sup>, Н.В.Трушенко<sup>2,4</sup>, И.В.Шубин<sup>14</sup>, И.В.Фельдблюм<sup>12</sup>*

- 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 автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 3 – Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: 603022, Нижний Новгород, ул. Пушкина, 20, стр. 4;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 101000, Москва, Петроверигский переулок, 10, стр. 3;
- 7 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Москва, Госпитальная пл., 3;
- 9 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64;
- 10 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1;
- 11 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а;
- 12 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614990, Пермский край, Пермь, ул. Петропавловская, 26;
- 13 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9;
- 14 – Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница» Российской академии наук: 117593, Москва, Литовский бульвар, 1А;

## Информация об авторах

**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

**Брико Николай Иванович** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); председатель Некоммерческого партнерства «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», главный внештатный специалист-эпидемиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 248-94-13; e-mail: briko@1msmu.ru

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 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

**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, президент Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Биличенко Татьяна Николаевна** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru

**Демко Ирина Владимировна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-пульмонолог Сибирского федерального округа; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

**Драпкина Оксана Михайловна** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 623-86-36; e-mail: drapkina@bk.ru

**Жестков Александр Викторович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-пульмонолог Приволжского федерального округа; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkovav@yandex.ru

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

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

**Ковалишена Ольга Васильевна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 608-39-08; e-mail: kovalishena@mail.ru

**Коршунов Владимир Андреевич** – к. м. н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-04-13; e-mail: briko@mma.ru

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

**Мишланов Виталий Юрьевич** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Пермского края; тел.: (342) 265-97-25; e-mail: permmed@gmail.com

**Сидоренко Сергей Владимирович** – д. м. н., профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (812) 234-60-04; e-mail: sidorserg@gmail.com

**Трушенко Наталья Владимировна** – к. м. н., научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

**Шубин Игорь Владимирович** – к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (495) 427-62-46; e-mail: shubin-igor@mail.ru

**Фельдблюм Ирина Викторовна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8342) 218-16-68; e-mail: epidperm@mail.ru

## Резюме

Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике (ВП) пневмококковой инфекции (ПИ) у взрослых составлены специалистами Российского респираторного общества и Некоммерческого партнерства «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» на основании анализа исследований, опубликованных за последние 5 лет и вошедших в базы данных EMBASE, MEDLINE, PubMed и библиотеки *Cochrane*. Результаты анализа рецензированы независимыми экспертами с учетом мнения практических врачей первичного звена. Качество, уровень выработанных доказательств, а также сила созданных на их основе рекомендаций оценены в соответствии с международными критериями. В настоящих клинических рекомендациях рассмотрены эпидемиология, социальная значимость, патогенез, клинические формы, характеристика вакцин для профилактики ПИ, а также специфическая ВП ПИ у лиц, причисленных к различным группам риска и с различными коморбидными заболеваниями. Проведена оценка эффективности ВП при ПИ, описаны поствакцинальные реакции. Настоящие клинические рекомендации соответствуют требованиям Министерства здравоохранения Российской Федерации к разработке федеральных клинических рекомендаций по основным нозологическим формам и методам терапии.

**Ключевые слова:** вакцинация, пневмококковая инфекция, пневмония, иммунокомпрометированные пациенты, вакцинопрофилактика.

Для цитирования: Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Биличенко Т.Н., Демко И.В., Драпкина О.М., Жестков А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Ковалишена О.В., Коршунов В.А., Костинов М.П., Мишланов В.Ю., Сидоренко С.В., Трушенко Н.В., Шубин И.В., Фельдблюм И.В. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34

Russian Respiratory Society

National Non-profit Association of Specialists for Control Healthcare-Associated Infections

# Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults

*Aleksandr G. Chuchalin*<sup>1</sup>, *Nikolay I. Briko*<sup>2,3</sup>, *Sergey N. Avdeev*<sup>2,4</sup>, *Andrey S. Belevskiy*<sup>1</sup>, *Tat'yana N. Bilichenko*<sup>4</sup>, *Irina V. Demko*<sup>5</sup>, *Oksana M. Drapkina*<sup>6</sup>, *Aleksandr V. Zhestkov*<sup>7</sup>, *Andrey A. Zaytsev*<sup>8</sup>, *Galina L. Ignatova*<sup>9</sup>, *Ol'ga V. Kovalishena*<sup>10</sup>, *Vladimir A. Korshuchnov*<sup>2</sup>, *Mikhail P. Kostinov*<sup>2,11</sup>, *Vitaliy Yu. Mishlanov*<sup>12</sup>, *Sergey V. Sidorenko*<sup>13</sup>, *Natal'ya V. Trushenko*<sup>2,4</sup>, *Igor' V. Shubin*<sup>14</sup>, *Irina V. Fel'dblyum*<sup>12</sup>

- 1 – N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 2 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 3 – National Non-profit Association of Specialists for Control Healthcare-Associated Infections: ul. Pushkina 20, build. 4, Nizhniy Novgorod, 603022, Russia;
- 4 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 5 – Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;
- 6 – National Research Center for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russian Federation: Petroverigskiy pereulok 10, build. 3, Moscow, 101000, Russia;
- 7 – Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, 443099, Russia;
- 8 – Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia;
- 9 – South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia;
- 10 – Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhniy Novgorod, 603950, Russia;
- 11 – I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Science: Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia;
- 12 – Acad. E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Petropavlovskaya 26, Perm', 614990, Russia;
- 13 – Pediatric Research Federal Center for Infectious Diseases, Federal Medical and Biological Agency: ul. Professora Popova 9, Saint-Petersburg, 197022, Russia;
- 14 – Central Teaching Hospital of Russian Academy of Science: Litovskiy bul'var 1A, Moscow, 117593, 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 Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

**Nikolay I. Briko**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Chairman of National Non-profit Association of Specialists for Control Healthcare-Associated Infections; Chief Epidemiologist at Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-94-13; e-mail: briko@lmsmu.ru

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society, Chief Pulmonologist of Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Tat'yana N. Bilichenko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru

**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; Chief Pulmonologist of Siberian Federal District; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

**Oksana M. Drapkina**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of National Research Center for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 623-86-36; e-mail: drapkina@bk.ru

**Aleksandr V. Zhestkov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkovav@yandex.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

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

**Ol'ga V. Kovalishena**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Epidemiology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 608-39-08; e-mail: kovalishena@mail.ru

**Vladimir A. Korshunov**, Candidate of Medicine, Senior Teacher, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 248-04-13; e-mail: briko@mma.ru

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

**Vitaliy Yu. Mishlanov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases. Acad. E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Chief Pulmonologist of Perm' kraj; tel.: (342) 265-97-25; e-mail: permmed@gmail.com

**Sergey V. Sidorenko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Molecular Microbiology and Epidemiology, Pediatric Research Federal Center for Infectious Diseases, Federal Medical and Biological Agency; tel.: (812) 234-60-04; e-mail: sidorserg@gmail.com

**Natal'ya V. Trushenko**, Candidate of Medicine, Researcher, Research Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

**Igor' V. Shubin**, Candidate of Medicine, Deputy Director for Clinical Care, Central Teaching Hospital of Russian Academy of Science; tel.: (495) 320-43-41; e-mail: shubin-igor@mail.ru

**Irina V. Fel'dblyum**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Epidemiology with the Course of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Postgraduate Medical Training, Acad. E.A.Vagner Perm' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8342) 218-16-68; e-mail: epidperm@mail.ru

#### Abstract

The Federal Guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults were developed by experts of Russian Respiratory Society and National Non-profit Association of Specialists for Control Healthcare-Associated Infections. Studies published during the previous 5 years were selected from EMBASE, MEDLINE, and PubMed databases and the Cochrane library and were reviewed by independent experts with consideration of practical physicians' opinions. The results of this analysis underlay the guidelines. Quality of evidence and strength of recommendations were assessed according to widespread criteria. The guidelines include epidemiology, social burden, pathogenesis, and clinical course of pneumococcal infections, characteristic of vaccines used to prevent pneumococcal infections and special considerations of preventive vaccination in patients with comorbidity and in risk groups. The experts discussed efficacy of preventive vaccination and postvaccinal reactions. The guidelines meet the requirements of Healthcare Ministry of Russian Federation.

**Key words:** vaccination, pneumococcal infections, pneumonia, immunocompromised patients, prevention.

For citation: Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Bilichenko T.N., Demko I.V., Drapkina O.M., Zhestkov A.V., Zaytsev A.A., Ignatova G.L., Kovalishena O.V., Korshuchnov V.A., Kostinov M.P., Mishlanov V.Yu., Sidorenko S.V., Trushenko N.V., Shubin I.V., Fel'dblyum I.V. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 19–34 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34

## Методология

### Методы сбора / селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных библиотеки *Cochrane*, *EMBASE*, *MeDline* и *PubMed*. Глубина поиска составила 5 лет.

### Методы оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

### Методы анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

### Описание методов, использованных для анализа доказательств

Методология, использованная в каждом исследовании при отборе публикаций как потенциальных источников доказательств, изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности.

*Таблица 1*  
*Уровни достоверности доказательств*  
*Table 1*  
*Levels of evidence*

Сила рекомендаций	Критерии достоверности
I	Большие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе и / или систематическом обзоре нескольких РКИ
II	Небольшие РКИ, при которых статистические данные получены на небольшом числе больных
III	Нерандомизированные клинические исследования с участием ограниченного числа пациентов
IV	Выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Результат изучения оказывает влияние на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, оказывает влияние на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всеми авторами группы в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств** заполнялись авторами клинических рекомендаций.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций** – консенсус экспертов.

**Индикаторы доброкачественной практики** – *Good Practice Points (GPPs)*.

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

### Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился; публикации по фармакоэкономике также не анализировались.

### Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

### Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензировались независимыми экспертами, задачами которых, прежде всего, явились комментарии о доступности для понимания интерпретации доказательств, лежащих в основе рекомендаций. От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также оценка важности предлагаемых рекомендаций как инструмента повседневной практики.

*Таблица 2*  
*Уровни убедительности рекомендаций*  
*Table 2*  
*Strength of recommendations*

Уровень убедительности рекомендаций	Степень убедительности доказательств	Вид исследования
A	Доказательства убедительны: получены веские доказательства предлагаемому утверждению	Высококачественный систематический обзор, метаанализ
		Большие РКИ с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами
B	Доказательства относительно убедительны: получено достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение	Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок
		Большие проспективные сравнительные, но не рандомизированные исследования
		Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения
C	Доказательства недостаточно убедительны: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	Ретроспективные сравнительные исследования
		Исследования с участием ограниченного числа пациентов или отдельных больных без контрольной группы
		Личный неформализованный опыт разработчиков

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

### Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### Основные рекомендации

При изложении текста рекомендаций приводятся сила рекомендаций (I–III) на основании соответствующих уровней доказательств (A–C) и GPPs (табл. 1, 2).

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

- Федеральный закон от 21.11.11 № 323-ФЗ (ред. от 07.03.18) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
- Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.10 № 326-ФЗ (последняя редакция);
- Национальный календарь профилактических прививок и календарь прививок по эпидемическим показаниям. Приказ от 21.03.14 № 125-Н Министерства здравоохранения Российской Федерации (дополнения от 04.07.16 Приказ № 370н);
- Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (2016); код Международной классификации болезней 150.0/150.1/150.0. Общество специалистов по сердечной недостаточности. Российское кардиологическое общество.

### Краткая информация

Заболевания пневмококковой этиологии являются актуальной проблемой практического здравоохранения, что обусловлено ведущей ролью *Streptococcus pneumoniae* в структуре инфекций дыхательных путей. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), это наиболее часто возникающие бактериальные инфекции у взрослого населения в мире. *S. pneumoniae* по-прежнему остается основной причиной серьезных заболеваний, в т. ч. бактериемии, менингита и пневмонии.

Представляя серьезную медико-социальную проблему для многих стран, пневмококковые инфекции (ПИ) актуальны и для России. Вместе с тем пробле-

ме ПИ в нашей стране уделяется явно недостаточное внимание, несмотря на имеющиеся достижения в данной области, главное из которых — создание эффективных способов профилактики данных инфекций, направленных на снижение затрат на лечение заболеваний, вызываемых пневмококком, и смертности по этой причине. Доказанная в многочисленных исследованиях эффективность вакцинации против ПИ позволила рассматривать это мероприятие в качестве перспективного и рекомендуемого для внесения в Календарь профилактических прививок.

### Определение

**Пневмококковая инфекция — группа повсеместно распространенных антропонозных болезней, обусловленных наличием передаваемых воздушно-капельным путем бактерий *S. pneumoniae*, способных проникать в обычно стерильные среды организма человека, вызывая серьезную патологию с высокой летальностью. Различают 2 формы ПИ — инвазивные (иПИ) (менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит) и неинвазивные (пневмония без бактериемии, острый средний отит, синусит и т. п.) формы.**

### Этиология и патогенез

*S. pneumoniae* — неподвижные грамположительные, каталазо- и оксидазоотрицательные факультативно анаэробные бактерии. Основой клеточной стенки пневмококка является пептидогликан со встроенными углеводами, теихоевыми кислотами, липопротеинами и поверхностными белками [1].

Полисахаридная капсула пневмококка, выполняющая защитную функцию и препятствующая фагоцитозу клетками иммунной системы хозяина, — главный фактор вирулентности возбудителя. В то же время выработка протективных специфических антител в ходе развития инфекционного процесса и в результате вакцинации происходит именно в отношении капсульных полисахаридов пневмококка.

На основании разнообразия состава полисахаридной капсулы в настоящее время выделено 96 серологических типов *S. pneumoniae*, однако около 90 % инфекций вызывают бактерии 20–25 наиболее распространенных серотипов. Серотиповой состав пневмококковых популяций в различных географических регионах, как правило, существенно различается и изменяется со временем. У пациентов разного возраста при различных нозологических формах ПИ преобладают разные серотипы. При этом массовое применение конъюгированных вакцин оказывает мощное воздействие на серотиповой состав пневмококковых популяций.

ПИ представляют собой относительно редкий вариант взаимодействия *S. pneumoniae* и человека, который является практически единственным хозяином пневмококков. Основным «резервуаром» для пневмококка в человеческой популяции являются дети до 5 лет. В подавляющем большинстве случаев

пребывание пневмококка в носоглотке ребенка не сопровождается болезненными проявлениями и характеризуется как бессимптомное носительство. Длительность носительства колеблется от 2–3 нед. до 3–4 мес. Элиминация бактерий происходит в результате формирования специфического иммунного ответа на капсульные полисахариды бактерий и некоторые поверхностные белки. Частота носительства у детей в отдельных регионах может превышать 50 %, у взрослых этот показатель, как правило, на порядок ниже, тем не менее формирование носительства (колонизации) – 1-й, необходимый этап любого инфекционного процесса, во время которого происходит адгезия пневмококков к респираторному эпителию, опосредуемая ворсинками и набором поверхностных белков [1, 2].

Клинически выраженные ПИ на фоне носительства развиваются лишь в незначительной (< 5 %) части случаев, их принято делить на поверхностные (мукозальные) формы и иПИ. Критерием при дифференциации иПИ является выделение культуры *S. pneumoniae* (или их нуклеиновых кислот) из первично стерильного локуса организма человека – крови, спинномозговой жидкости и т. п. К первым относятся острый отит и синусит, ко вторым – менингит и бактериемия без явного очага инфекции. Одна из наиболее частых ПИ – пневмония. Механизмы инвазии эпителия различных отделов дыхательных путей окончательно не установлены, очевидно, значительную роль в этих процессах играют пневмококковые белки с протеолитической активностью. Развитию как поверхностных (мукозальных) форм, так и иПИ способствуют вирусные инфекции дыхательных путей, переохлаждение и другие стрессовые воздействия.

Отмеченный в последние годы рост актуальности вирусных пневмоний обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа А/Н1N1/pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани и развитие быстропрогрессирующей дыхательной недостаточности.

В течение многих лет предметом интенсивных исследований и дискуссий являлась взаимосвязь между тяжестью течения пневмонии и серотипом пневмококка. К настоящему времени превалирует точка зрения о прямой зависимости тяжести течения пневмонии и выраженности капсулообразования, оцениваемой по толщине капсулы. При этом существует обратная зависимость между инвазивностью и тяжестью течения пневмонии. Изоляты с массивной капсулой эффективно колонизируют слизистые оболочки и проявляют устойчивость к факторам защиты хозяина, но поскольку массивная капсула затрудняет их транслокацию в стерильные локусы организма, инвазивный потенциал таких изолятов невысок. Если же изоляты с массивной капсулой все-таки проникают в стерильные локусы, то вследствие устойчивости к факторам защиты хозяина они вызывают тяжелые инфекции. Изоляты со слабовыраженной капсулой относительно легко проникают

в стерильные локусы, но быстро уничтожаются факторами защиты хозяина. К малоинвазивным, но вызывающим тяжелые инфекции, относятся серотипы 3, 6А, 6В, 9N, 19А, 19F, 23F; к высокоинвазивным, но вызывающим легкие инфекции, – серотипы 1, 4, 5, 7F, 8.

Таким образом, высокая распространенность *S. pneumoniae*, а также рост резистентности к ряду antimicrobных препаратов диктуют необходимость использования современных технологий для ранней диагностики ПИ и своевременного применения целенаправленной антибактериальной терапии (АБТ). С этой целью применяются методы детекции пневмококка в различных биологических образцах жизнеспособных культур возбудителей, а также их антигенов и нуклеиновых кислот.

### Эпидемиология и особенности клинических форм

По данным ВОЗ, самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой (ВП) болезней признана ПИ; при этом до внедрения универсальной вакцинации ПИ ежегодно являлась причиной смерти 1,6 млн человек, из которых от 0,7 до 1 млн составляли дети. Наиболее полно данные по заболеваемости ПИ представлены в странах Европы и Северной Америки. Некоторые различия уровня заболеваемости в разных странах можно объяснить разницей в диагностике заболевания и различными системами эпидемиологического надзора. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности отмечаются в развивающихся странах.

Распространенность иПИ составляет от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения. Вариабельность показателя находится в зависимости от возраста, определяется социально-экономическими и генетическими особенностями, а также серьезными различиями статистического учета в разных странах. Важно помнить, что диагноз иПИ основан на высеве пневмококка или обнаружении его ДНК в исходно стерильных жидкостях: крови, ликворе, плевральной, перитонеальной, перикардиальной, суставной жидкости.

Для точной оценки распространенности иПИ необходима практика стандартного посева указанных жидкостей на специфические питательные среды до назначения АБТ либо проведение полимеразной цепной реакции в реальном времени непосредственно из биологических жидкостей. Если такая практика отсутствует, то бремя иПИ недооценивается; в таком случае следует опираться на данные сходных популяций или экспертные оценки уровня заболеваемости. Прогноз при иПИ обусловлен многими факторами – индивидуальным иммунитетом, своевременностью применения антибактериальных препаратов (АБП) и т. п. Значительную роль в развитии эпидемиологического процесса играют социальные факторы (скученность, нахождение в организованных коллективах, низкий достаток и т. д.).

Показатель летальности при иПИ может быть высоким – от 20 % при септицемии до 50 % – при менингите в развивающихся странах. Показатели

смертности наиболее высоки у детей раннего возраста и лиц старше 65 лет.

Пневмококк играет первостепенную роль в качестве возбудителя пневмонии. По данным зарубежных и отечественных авторов, этот возбудитель является причиной 25–35 % всех внебольничных и 3–5 % госпитальных пневмоний.

Наиболее тяжело внебольничная пневмония протекает у лиц пожилого возраста (с возрастом человек становится более подверженным развитию тяжелых инфекций), а также на фоне сопутствующих заболеваний (хронические бронхообструктивные, онкогематологические сердечно-сосудистые заболевания, вирусные инфекции, сахарный диабет (СД), болезни почек и печени, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), алкоголизм и т. п.) [3–9].

Так, риск развития иПИ увеличивается при бронхиальной астме (БА) в 2 раза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – в 4 раза, легочном фиброзе – в 5 раз, саркоидозе и бронхоэктазах – в 2–7 раз. Установлена прямая связь частоты иПИ с возрастом, курением и лечением системными или ингаляционными глюкокортикостероидами. У пожилых больных отмечается в 3–5 раз более высокий риск развития летального исхода от пневмонии и ее осложнений по сравнению с лицами молодого возраста [4, 9].

У работников промышленных предприятий с профессиональным контактом с парами металлов, минеральной или любой другой пылью или газообразными веществами отмечается быстрое распространение респираторных инфекций и тяжелое течение этих заболеваний [10, 11]. Загрязнение рабочей зоны аэрозольными частицами вносит существенный вклад в развитие и распространение не только sporadических случаев ПИ, но и групповых заболеваний.

Пациенты с ХОБЛ составляют 20,5–25,7 % госпитализированных с внебольничной пневмонией, при этом 30-дневная летальность составляет примерно 9,6 % случаев. Среди пациентов, поступающих в стационары по поводу пневмонии, у 15,8 % отмечается ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 14,3 % – хроническая сердечная недостаточность, у 9,6 % – СД, при этом летальность составляет 15–30 %. Доказан патогенез развития кардиальных осложнений при пневмококковой пневмонии, которые могут привести к летальному исходу. Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, чаще других осложняется эмпиемой легких и приводит к летальному исходу (до 2/3 случаев для эмпиемы). Жизнеугрожающей формой ПИ является пневмококковый сепсис с развитием тяжелого шокового повреждения органов. От пневмококкового менингита в РФ умирают 60 % заболевших взрослых в возрасте старше 65 лет [1, 8, 9].

Механизм передачи пневмококков – аэрозольный, путь передачи – воздушно-капельный. Возбудитель передается от источника к восприимчивым лицам при тесном общении, кашле, чихании и т. д.

Эпидемический процесс ПИ проявляется в виде sporadической (единичные случаи) и вспышечной

заболеваемости, регистрируемой повсеместно и круглогодично. ПИ широко распространены среди городского и сельского населения как в развитых, так и в развивающихся странах.

Большинство случаев ПИ являются sporadическими. Вспышки ПИ характерны для лиц, находящихся в т. н. организованных (закрытых) коллективах (дома ребенка, детские сады, школы, студенческие общежития, воинские коллективы, учреждения уголовно-исполнительной (пенитенциарной) системы, стационары длительного пребывания, интернаты, дома для престарелых лиц и т. п.). В этих же коллективах определяется наиболее высокий уровень носительства пневмококка.

В случае пребывания в организованных коллективах риск развития иПИ у детей в возрасте до 2 лет повышается более чем в 2 раза, а в возрасте с 2 до 5 лет – не менее чем в 3 раза. В то же время риск заболеваемости иПИ в организованных коллективах и у «неорганизованных» детей в возрасте 2 лет и старше примерно одинаков. Выше он и среди взрослых, проживающих в семьях с детьми, которые посещают детские учреждения.

Факторами риска возникновения вспышек ПИ считаются высокая частота носительства пневмококка, особенно среди детей младших возрастных групп, переуплотнение помещений, недостаточная их вентиляция и снижение иммунной защиты у лиц, подвергающихся риску заражения. На иммунологический статус оказывает влияние недостаточное питание, наличие острой или хронической патологии, в т. ч. инфекционной природы, а также предшествующий прием АБП. Кроме того, риск развития ПИ многократно повышается при курении и употреблении алкоголя. Чем хуже условия проживания и ниже социальный статус людей, тем чаще возникают вспышки ПИ.

Подтверждение пневмококковой этиологии заболевания легче проводить при менингите, однако это совсем не просто в случаях пневмококковой бактериемии или пневмонии, а также при остром отите, синусите. В связи с недостаточным уровнем диагностики ПИ в Российской Федерации данные ее статистического учета не отражают истинного уровня заболеваемости. Получение достоверных данных в системе надзора зависит от использования единых критериев диагностики иПИ, унификации правил отбора клинического материала, стандартизации методов выделения пневмококков и их идентификации, определения чувствительности к АБП, уточнения молекулярно-биологических характеристик изолятов, интерпретации полученных результатов и оценки соответствия работы лабораторий единым стандартам качества выполнения исследований [12].

Распределение заболеваемости ПИ по месяцам неравномерно, максимальный уровень заболеваемости регистрируется в холодный период времени (ноябрь–февраль), минимальный – в теплые месяцы (июль–август). Внутригодная динамика заболеваемости ПИ коррелирует с таковой при гриппе и острых респираторных заболеваниях. Росту заболе-

ваемости, как правило, предшествует рост носитель-ства *S. pneumoniae*.

Эпидемиологический надзор предусматривает также сбор, анализ и оценку информации о свойствах возбудителя, в частности устойчивости пневмококков к АБП. Среди *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, высокий уровень устойчивости к ко-тримоксазолу ( $\leq 60\%$ ) и тетрациклину ( $\leq 40\%$ ) отмечался еще в 1990-х гг. К наиболее неблагоприятным тенденциям последнего 10-летия следует отнести быстрый рост устойчивости к макролидным АБП, в отдельных регионах этот показатель превышает 30% [13]. Отмечается также рост устойчивости к  $\beta$ -лактамам АБП, однако не столь катастрофического характера, как в случае приема макролидов. Опасность этой инфекции еще больше усиливается при постоянно растущей резистентности пневмококка к АБП<sup>1</sup>.

**Основным средством сдерживания распространения ПИ на сегодняшний день остается вакцинопрофилактика<sup>2</sup>.**

Накопленный с 2000 г. международный опыт применения пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) позволил выявить фундаментальные изменения в составе серотипов пневмококка в регионах, охваченных массовой вакцинацией<sup>3</sup> [14–21]. Так, в США через 10 лет после начала массовой иммунизации 7-валентной ПКВ (ПКВ-7) доля вакцинных серотипов при инвазивных инфекциях существенно снизилась, но возросла этиологическая роль других серотипов. В дальнейшем после внедрения 13-валентной ПКВ (ПКВ-13) (2010) уменьшилось распространение серотипов, входящих в эту вакцину. К настоящему времени в регионах с длительной (> 5 лет) историей применения ПКВ-13 отмечается распространение таких серотипов, как 12F, 22F, 15C, 35A и т. д. Вслед за изменениями состава серотипов пневмококка, циркулирующих у детей, наблюдаются и изменения в составе серотипов пневмококка, циркулирующих у взрослых. Можно с высокой степенью вероятности прогнозировать, что из-за процессов «замещения» серотипов в обозримом будущем для эффективной профилактики ПИ понадобятся вакцины, включающие большее количество серотипов.

На территории Российской Федерации до внедрения в Национальный календарь прививок ПКВ как среди здоровых носителей, так и среди пациентов с различными нозологическими формами ПИ были наиболее широко распространены серотипы 6В, 14, 19F и 23F [12]. Данные о распространенности серотипов 3 и 19А существенно различались как в отдельных исследованиях, так и у пациентов различных категорий. Частота распространенности серотипов,

входящих в 10-валентную ПКВ, колеблется от 43,9 до 78,5%, входящих в 13-валентную ПКВ – от 66,7 до 90,4%, а в 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ-23) – около 90% [1]. Бактериемические формы внебольничной пневмонии у взрослых в 82,8% случаев вызывались 7 серотипами (6А/В, 9V/А, 14, 18А/В/С, 19F, 3, 19А), основная часть которых входит в ПКВ-13 и ППВ-23 [12–15].

На фоне массовой вакцинации детей конъюгированными вакцинами следует ожидать изменений в составе серотипов пневмококка не ранее чем через 8 лет при условии охвата детского населения  $\geq 95\%$  [1, 2].

После того как применение ПКВ приобрело массовый характер, значительные изменения произошли также в распространении устойчивых к АБП пневмококков. На фоне применения ПКВ-7 в разных странах вначале наблюдалось снижение частоты устойчивости, а затем – ее рост, во многом за счет серотипа 19А. После внедрения ПКВ-13 роль серотипа 19А значительно снизилась [1, 2].

Внедрение молекулярных методов диагностики для типирования *S. pneumoniae*, прежде всего мультилокусного сиквенс-типирования (*Multilocus sequence typing* – MLST), наряду с классическими серологическими методами позволило получить в последние 10-летия много важной информации о динамике популяционной структуры этих бактерий [22, 23]. Метод MLST основан на анализе нуклеотидных последовательностей 7 генов, мало подверженных селективному прессингу факторов окружающей среды. Изоляты пневмококка, полностью идентичные по нуклеотидным последовательностям всех указанных генов, объединены в сиквенс-типы (*sequence types* – ST). Группы изолятов, различающиеся по 1 нуклеотидной замене, объединены в клональные комплексы (*clonal complexes* – CC). По данным базы PubMLST, которую составляют > 40 000 изолятов пневмококка, в настоящее время на Земле распространено несколько сотен родственных генетических линий пневмококка, каждая из которых имеет общего предшественника. Описано также несколько тысяч генетически не связанных изолятов пневмококка.

Сопоставление результатов MLST и серотипирования позволяет выявить один из генетических механизмов генерации разнообразия пневмококковых популяций. В большинстве случаев для изолятов пневмококка, относящихся к одной из генетических линий (ST или CC), характерен определенный серотип. Однако в результате горизонтального генетического обмена возможно приобретение генов, опосредующих синтез капсульных сахаридов, неха-

<sup>1</sup> Распоряжение правительства РФ от 25.09.17 № 2045-р «О стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>

<sup>2</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.14 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями). Доступно на: <https://base.garant.ru/70647158/>

<sup>3</sup> French Higher Public Health Council. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Available at: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2017.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf)

рактерных для данной генетической линии пневмококка. Это явление получило название «переключение серотипов». Так, для ST199 показано переключение с серотипа 19А на серотип 15В.

#### Кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

- A40.3. Септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.
- B95.3. *Streptococcus pneumoniae* как причина болезни, классифицированных в других рубриках.
- G00.1. Пневмококковый менингит.
- J13. Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.
- M00.1. Пневмококковый артрит и полиартрит.

#### Характеристика вакцин для профилактики пневмококковой инфекции

В настоящее время с целью специфической профилактики заболеваний, вызванных пневмококком, у взрослых применяются вакцины 2 типов: полисахаридная 23-валентная (ППВ-23) и полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ-13)

##### Полисахаридные вакцины

Полисахаридные вакцины содержат высокоочищенные капсульные полисахариды (по 25 мкг каждого) в качестве антигенов, которые активируют В-лимфоциты, запуская клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов (Ig) классов М и G. Основу действия ППВ составляет Т-независимый иммунный ответ. Иммунитет приобретает через 10–15 дней после однократной вакцинации и сохраняется в течение  $\geq 5$  лет.

ППВ-23 содержит капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококков (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Вспомогательные вещества – фенольный буферный раствор в качестве консерванта, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат и вода для инъекций. Показания к применению – заболевания и состояния, предрасполагающие к развитию ПИ у лиц старше 2 лет. Способ введения – подкожное или внутримышечное (преимущественно) введение в область дельтовидной мышцы плеча.

##### Конъюгированные вакцины

В основе действия конъюгированных вакцин лежит Т-зависимый ответ. В результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем формируется качественно другой по сравнению с ППВ иммунный ответ. Антигенпрезентирующая клетка распознает полисахаридный антиген, захватывая белок-носитель, одновременно обрабатывая и презентуя его Т-клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т-клетки, в свою очередь, обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител преимущественно с IgM- и IgG2- на IgG1-типы, связанные

с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки, а также для родственного созревания и выработки В-клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител с высокой опсонфагоцитарной активностью при последующей вакцинации ПКВ [3, 5].

ПКВ-13 содержит полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 19А и 23F), конъюгированных с белком-носителем CRM197, адсорбированные на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генномодифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. Вспомогательные вещества – алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат-80, вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта. Показания к применению – профилактика ПИ, вызванной серотипами, включенными в состав вакцины у детей старше 2 мес. жизни, и взрослых. Способ введения – внутримышечно. Рекомендуемые места введения – переднебоковая поверхность бедра (у детей первых 2 лет жизни) или дельтовидная мышца плеча (у детей старше 2 лет и взрослых). Вводится однократно, необходимость ревакцинации не установлена. Возможно подкожное введение ПКВ-13 пациентам с нарушениями в системе свертывания крови (гемофилия, тромбоцитопения, лечение антикоагулянтами). Пациентам, ранее иммунизированным ППВ-23, по показаниям следует вводить ПКВ-13, но не ранее чем через 1 год после последней дозы ППВ-23.

#### Специфическая вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции

Вакцинация признана наиболее эффективным методом предупреждения ПИ. Согласно позиции ВОЗ, вакцинация – единственный способ существенно повлиять на заболеваемость и смертность от ПИ и снижение уровня резистентности к АБП. Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых вакцин, специалисты ВОЗ и UNICEF считают необходимым включать пневмококковые вакцины с подтвержденным профилем безопасности и эффективности во все национальные программы иммунизации.

При проведении ВП ПИ необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации, прежде всего – Национальным календарем профилактических прививок и Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям, а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов<sup>2</sup>.

В Российской Федерации вакцинация против ПИ всех взрослых лиц, достигших возраста 50 лет, и пациентов групп риска (в т. ч. ВИЧ-инфицированных) в настоящее время включается в качестве обязательного мероприятия в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по терапии, кардиологии, неврологии, онкологии,

онкогематологии, нефрологии, пульмонологии, алергологии, иммунологии, эндокринологии и трансплантологии [1].

Вакцинация против ПИ направлена на предупреждение возникновения генерализованных форм пневмококковой инфекции (иПИ), пневмоний, снижение заболеваемости, инвалидизации и смертности населения от этих инфекций. Согласно данным ВОЗ по разным странам, убедительно показано, что специфическая ВП является наиболее доступным и экономичным способом профилактики ПИ [2]. Это подтверждается также результатами отечественных исследований [24–33].

### Группы риска по развитию пневмококковой инфекции у взрослых

Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется лицам с высоким риском развития иПИ. Таких пациентов можно разделить на 2 группы: иммунокомпетентные и иммунокомпрометированные.

**К группе иммунокомпетентных относятся следующие пациенты:**

- с хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХОБЛ, БА) с сопутствующей патологией в виде хронического бронхита, эмфиземы, при частых рецидивах респираторной патологии;
- с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность и т. п.);
- с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз);
- с СД и ожирением;
- направляемые и находящиеся в специальных условиях пребывания: организованные коллективы (военнослужащие и призывники, лица, работающие вахтовым методом, пребывающие в местах заключения, социальных учреждениях — домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т. д.);
- страдающие алкоголизмом;
- курильщики;
- работники вредных для дыхательной системы производств (с повышенным пылеобразованием, мукомольные и т. п.), сварщики;
- медицинские работники;
- в возрасте 65 лет и старше;
- реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии;

**К группе иммунокомпрометированных относятся следующие пациенты [34]:**

- с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (в т. ч. ВИЧ-инфекцией и ятрогенными иммунодефицитами);
- получающие иммуносупрессивную терапию, включающую иммунобиологические препараты, системные глюкокортикостероиды ( $\geq 20$  мг преднизолона в день) [4], противоопухолевые препараты;
- страдающие нефротическим синдромом / хронической почечной недостаточностью, при которой требуется диализ;

- с кохлеарными имплантами (или подлежащие кохлеарной имплантации);
- с подтеканием спинномозговой жидкости;
- страдающие гемобластозами, получающие иммуносупрессивную терапию;
- с врожденной или приобретенной (анатомической или функциональной) аспленией;
- страдающие гемоглобинопатиями (в т. ч. серповидноклеточной анемией);
- состоящие в листе ожидания на трансплантацию органов или после таковой.

### Вакцинация лиц, причисленных к группам риска

Иммунизация против ПИ проводится в течение всего года. Если планируется организация программы массовой вакцинации против гриппа, то удобно провести эту вакцинацию одновременно с иммунизацией против ПИ перед началом сезона острых респираторных заболеваний и гриппа, что соответствует рекомендациям ВОЗ.

Иммунизация против ПИ необходима лицам любого возраста из групп риска развития иПИ. У пациентов с нарушениями иммунологической реактивности или в связи с использованием иммуносупрессивной терапии, генетическими дефектами, ВИЧ-инфекцией или в силу других причин может отмечаться сниженный гуморальный иммунный ответ на вакцинацию.

- У иммунокомпрометированных пациентов любого возраста первоначально рекомендуется однократная вакцинация ПКВ-13, а затем (не ранее чем через 8 нед.) — ППВ-23, через 5 лет необходимо повторное введение ППВ-23<sup>3</sup> [3, 16–21, 34–36].

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

- Если пациенты с указанными факторами риска ранее получали ППВ-23, не ранее чем через 1 год с момента последней вакцинации ППВ-23 рекомендуется однократное введение им конъюгированной вакцины (ПКВ-13) с последующей ревакцинацией ППВ-23 не ранее чем через 5 лет от предшествующего введения ППВ-23<sup>3</sup> [3, 16–21, 34–36].

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

- Вакцинация взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов проводится независимо от уровня CD4-клеток<sup>3</sup> [3, 16–19, 34].

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

**Комментарий:** более выраженный и продолжительный иммунный ответ формируется при иммунизации на ранних стадиях заболевания.

- При планировании хирургического вмешательства или курса химиотерапии вакцинацию ПКВ-13 рекомендуется проводить не позднее чем за 2 нед.

до предполагаемого вмешательства. Если по каким-либо причинам вакцинацию не удалось провести до назначения иммуносупрессивной терапии или хирургического вмешательства, рекомендуется последовательная вакцинация ПКВ-13 (через 3–6 мес. после окончания терапии) и ППВ-23 (не ранее чем через 8 нед. после ПКВ-13) [2, 9, 19, 34].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

- Пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз ПКВ-13. Первая серия иммунизации состоит из введения 3 доз вакцины с интервалом 1 мес., причем 1-я доза вводится с 3-го по 6-й месяц после трансплантации. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 12 мес.: при отсутствии хронического синдрома отторжения трансплантата вводится 1-я доза ППВ-23, а при наличии этого синдрома – 4-я доза ПКВ-13 [34].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

- Призывникам и медицинским работникам, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, рекомендуется вводить 1 дозу ППВ-23 [9, 19, 32].

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)

- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, являющимся курильщиками табака, пользователями электронных сигарет, вейпов и т. п., страдающим алкоголизмом, рекомендуется вводить 1 дозу ППВ-23<sup>3</sup> [16–19].

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)

- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, но работающим в контакте с вредными для дыхательной системы профессиональными факторами (производства с повышенным пылеобразованием, мукомольные и т. п.), сварщикам, медицинским работникам, а также находящимся в организованных коллективах и специальных условиях (работа вахтовым методом, пребывание в местах заключения, социальных учреждениях) требуется последовательная вакцинация ПКВ-13, далее – ППВ-23 с интервалом  $\geq 1$  года<sup>3</sup> [16–21, 30, 32].

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III)

- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний (реконвалесцентам ост-

рого среднего отита, менингита, пневмонии), требуется однократная вакцинация ПКВ-13 [2, 9].

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)

- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний (в т. ч. привитым ПКВ > 1 года назад), за 1–2 мес. до призыва на военную службу или при помещении их в специальные условия содержания рекомендуется вводить 1 дозу ППВ-23 [9].

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)

- Лицам 18–64 лет, страдающим хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, БА, эмфизема), сердца (ИБС, кардиомиопатия, сердечная недостаточность), печени (в т. ч. циррозом), почек, СД, рекомендуется вводить 1 дозу ПКВ-13, затем, не ранее чем через 1 год – 1 дозу ППВ-23 [16–19, 37–40].
- Лицам в возрасте 65 лет и старше рекомендуется вводить 1 дозу ПКВ-13, затем (не ранее чем через 1 год) – 1 дозу ППВ-23 [9, 16–19, 37–40].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

- Лица, получившие ППВ-23 в возрасте до 65 лет по любым показаниям, в возрасте 65 лет или позднее должны получить 1 дозу ПКВ-13 с последующей ревакцинацией ППВ-23 не ранее чем через 5 лет от предшествующего введения ППВ-23 [9, 16–19, 37–40].

### Противопоказания к проведению вакцинации

Основными противопоказаниями для вакцинации против ПИ являются следующие<sup>4, 5</sup>:

- выраженные, тяжелые системные реакции на предыдущее введение вакцины (анафилактические реакции);
- гиперчувствительность к любому компоненту вакцины;
- острые инфекционные заболевания или обострение хронического процесса (основного заболевания).

Вакцинацию можно проводить через 1–2 нед. после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания. Перенесенная ранее ПИ не является противопоказанием к проведению иммунизации.

### Поствакцинальные реакции

В целом частота серьезных нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 1 мес. после введения

<sup>4</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс®23 (вакцина пневмококковая поливалентная). ЛП 003441-020216. Владелец регистрационного удостоверения – Merck Sharp & Dohme, Согр. (США).

<sup>5</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар-13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная) ЛП 000798-140915. Владелец регистрационного удостоверения – Pfizer, Inc. (США).

вакцины, составила < 2 %. При применении обеих вакцин значимых различий не наблюдалось.

Наиболее часто (около 20 % случаев всех нежелательных явлений) в поствакцинальном периоде введения ПКВ возникают следующие реакции: лихорадка, редко превышающая 39 °С, возбудимость, снижение аппетита и расстройство сна, а также местные реакции в виде отека, гиперемии, болезненности, уплотнения в месте введения вакцины. Значительная доля этих реакций развивается в первые 48 ч после вакцинации и купируется самостоятельно или при использовании жаропонижающих и антигистаминных препаратов.

При проведении вакцинации ППВ возможно развитие поствакцинальных реакций различной степени выраженности в течение первых 3 суток, среди которых чаще всего отмечаются местные реакции в виде болезненности, покраснения, уплотнения или припухлости в месте инъекции. Очень редко описываются тяжелые местные реакции типа феномена Артюса у лиц, ранее переболевших ПИ и имеющих вследствие этого высокий уровень специфических антител. Умеренное повышение температуры тела может сохраняться от нескольких часов до 3 суток после вакцинации. В очень редких случаях возможно развитие других общих реакций – аденопатий, артралгии, сыпи и аллергических реакций (крапивница, отек Квинке, анафилактическая реакция) [2, 9].

После введения вакцины, так же, как и при применении всех инъекционных вакцин, следует всегда быть готовыми к оказанию соответствующей медицинской помощи и наблюдения в случае развития анафилактической реакции.

### Особенности вакцинации лиц с хроническими заболеваниями

- Прививки проводятся под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации пациент должен находиться под наблюдением ≥ 30 мин.
- Вакцинация осуществляется на фоне противоречивой (базисной) терапии при согласовании со специалистом. Прививки проводятся через 2–4 нед. после стабилизации процесса или начала ремиссии при достижении стабильных клинических симптомов и целевых показателей гемодинамики. Исключения составляют осложненный инфаркт миокарда или его рецидив (через 28 дней), хроническая сердечная недостаточность (через 7 дней после окончания титрации диуретиков при стабильной массе тела пациента), дилатационная кардиомиопатия (после контроля над гемодинамикой в течение 4 нед. и при стабильном состоянии без синдрома гемодинамической декомпенсации).
- При проведении вакцинации детей и взрослых с поражением нервной системы, особенно с фебрильными судорогами в анамнезе, рекомендуется измерение температуры после вакцинации 3–4 раза в сутки первые 3 дня, по по-

казаниям назначаются жаропонижающие средства [2, 9].

- У пациентов с СД вакцинация против ПИ проводится при отсутствии жалоб на жажду, полиурию, снижение аппетита, при уровне сахара натощак ≤ 10–12 ммоль / л, суточной глюкозурии ≤ 10–20 мг, отсутствии кетоновых тел в моче. Вакцина вводится глубоко внутримышечно в места, свободные от липодистрофий. При вакцинации коррекции дозы сахароснижающих препаратов или препаратов инсулина не требуется.
- При заболеваниях почек вакцинация проводится в период клинико-лабораторной ремиссии у пациентов, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) у которых составляет 30–59 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> (pСКФ категории С3) и < 30 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> (pСКФ категории С4–С5). Пациенты, получающие заместительную терапию гемодиализом или перитонеальным диализом, прививаются в день, свободный от этих процедур.
- При планировании назначения иммуносупрессивных препаратов вакцинация должна быть проведена за 4–6 нед. до начала иммуносупрессивной терапии или через 3–6 мес. по окончании лучевой или химиотерапии.
- У пациентов с ВИЧ-инфекцией вакцинация проводится в период ремиссии хронических заболеваний (через 2–4 нед.) с CD4 Т-лимфоцитов ≥ 200 клеток / мм<sup>3</sup>.

### Особенности вакцинации лиц с аллергическими заболеваниями

- Вакцинация осуществляется под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации пациент должен находиться под наблюдением ≥ 30 мин.
- Строгое соблюдение диеты с исключением продуктов, на которые ранее отмечались аллергические реакции, «облигатных» аллергенов (шоколад, мед, орехи, рыба, цитрусовые, клубника, продукты с красителями и консервантами), а также строгое поддержание гипоаллергенного быта за 1 нед. до вакцинации и в течение 2 нед. после нее.
- Вакцинация выполняется через 2–6 нед. (в зависимости от патологии) после достижения стабилизации процесса, контроля над заболеванием или начала ремиссии. Проводится согласованная с врачом-аллергологом базисная терапия аллергического заболевания, на фоне которой достигнут контроль над болезнью.
- Антигистаминные препараты назначаются в течение 1–2 нед. до вакцинации (в зависимости от нозологической формы) и через 4–5 дней после нее.
- Кожное тестирование с аллергенами может быть проведено за 1–1,5 нед. до и через 1 мес. после вакцинации.
- Курс аллерген-специфической иммунотерапии можно начинать через 2 нед. после вакцинации.

## Эффективность вакцинопрофилактики

Эффективность любого профилактического мероприятия, включая ВП, — это степень достижения необходимого результата за счет реализации данного мероприятия при отсутствии побочных действий или их наличия в установленных границах. Выделяются эпидемиологическая, экономическая и социальная эффективность ВП.

**Эпидемиологическая** эффективность ВП определяется по степени ее влияния на эпидемический процесс и проявляется в снижении заболеваемости и профилактике возникновения новых случаев инфекции среди населения. Рассматривая эпидемиологическую эффективность мероприятия, принято оценивать его **потенциальную** и **фактическую** эффективность.

Потенциальная эффективность ВП оценивается по 2 основным показателям: индексу эффективности и коэффициенту эффективности, или показателю защищенности.

Индекс эффективности ВП против той или иной инфекции — это отношение показателей заболеваемости в группе привитых и непривитых данным препаратом. Он показывает, во сколько раз заболеваемость привитых лиц ниже, чем непривитых.

Коэффициент эффективности характеризует удельный вес лиц из числа привитых, защиту которых от инфекции обеспечила именно вакцинация данным препаратом. Коэффициент эффективности является наиболее предпочтительным показателем, поскольку показывает только эффект вакцинации, без влияния других профилактических факторов, которые могут иметь место в контрольной и опытной группах.

Фактическая эпидемиологическая эффективность ВП определяется по реально достигнутому снижению и предупреждению заболеваемости в результате проведения ВП конкретным препаратом по конкретной схеме. Фактическая эпидемиологическая эффективность ВП оценивается в период ее массового применения. Оценка фактической эффективности ВП представляет собой не разовое исследование, а постоянно проводимый анализ при осуществлении эпидемиологического надзора за инфекцией, являясь компонентом оперативного и ретроспективного эпидемиологических анализов.

Потенциальная эпидемиологическая эффективность ВП зависит прежде всего от иммуногенности вакцины, а также от выбора тактики вакцинации и схемы прививок.

Фактическая эпидемиологическая эффективность, оцениваемая в условиях реального практического здравоохранения при массовой ВП, как правило, ниже потенциальной эффективности, испытанной при оптимальной организации. Фактическая эффективность во многом определяется и качеством применяемого препарата, и качеством организации и проведения мероприятия. Чем больше различия между потенциальной и фактической эффективностью, тем больше причин усомниться

в качестве средства и мероприятия и усилить контроль над ВП. Однако различия в эффективности могут быть обусловлены и другими причинами, например, изменением эпидемиологической обстановки, эволюцией эпидемического процесса инфекции, при которых требуются изменения тактики вакцинации.

Эпидемиологическая эффективность ВП ПИ оценена в многочисленных исследованиях. Свидетельством в пользу эпидемиологической эффективности вакцинации служит регистрируемое в различных регионах мира снижение заболеваемости ПИ в целом и отдельными инфекциями, прежде всего иПИ [1].

### Форма помощи

У взрослых ВП ПИ относится к **плановой форме оказания медицинской помощи**. У взрослых пациентов, причисленных к группам риска, включая иммунокомпрометированных лиц, ВП ПИ имеет **неотложный характер**. Отсрочка начала ВП или нарушение сроков ее проведения приводит к увеличению риска возникновения осложнений, утяжеляет прогноз на успешное купирование инфекции у конкретного больного, а в ряде случаев при генерализации инфекционного процесса может привести к летальному исходу.

Мероприятия по ВП осуществляются в амбулаторных условиях; у взрослых лиц, причисленных к группам риска, в т. ч. иммунокомпрометированных, может проводиться в стационарных условиях.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Список сокращений

- АБП — антибактериальные препараты
- АБТ — антибактериальная терапия
- БА — бронхиальная астма
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ВП — вакцинопрофилактика
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- иПИ — инвазивные пневмококковые инфекции
- ПИ — пневмококковая инфекция
- ПКВ-13 — 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
- ПКВ-7 — 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
- ППВ-23 — 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина
- РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
- рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации
- СД — сахарный диабет
- ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
- СС (*clonal complexes*) — клональные комплексы
- GPPs (*Good Practice Points*) — индикаторы доброкачественной практики

Ig – иммуноглобулин

MLST (*Multilocus sequence typing*) – мультилокусное  
сиквенс-типирование

ST (*sequence types*) – сиквенс-типы

## Литература

1. Брико Н.И., ред. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: Учебное пособие для врачей. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2017.
2. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А. Иммунопрофилактика-2018. Справочник. 13-е изд., расшир. Москва: Боргес; 2018.
3. Pollard A.J., Perrett K.P., Beverley P.C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (3): 213–220. DOI: 10.1038/nri2494.
4. Caplan A., Fett N., Rosenbach M. et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. Infectious complications and vaccination recommendations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (2): 191–198. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.02.1240.
5. Siegrist C.A., Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (3): 185–194. DOI: 10.1038/nri2508.
6. Huijts S.M., van Werkhoven C.H., Bolkenbaas M. et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine.* 2017; 35 (34): 4444–4449. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071.
7. Shea K.M., Edelsberg J., Weycker D. et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect. Dis.* 2014; 1 (1): ofu024. DOI: 10.1093/ofid/ofu024.
8. Luján M., Burgos J., Gallego M. et al. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57 (12): 1722–1730. DOI: 10.1093/cid/cit640.
9. Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е изд., доп. Москва: МДВ; 2018.
10. Koch D.H., Moon K.T., Kim J.Y. et al. The risk of hospitalization for infectious pneumonia in mineral dust exposed industries. *Occup. Environ. Med.* 2011; 68 (2): 116–119. DOI: 10.1136/oem.2009.051334.
11. Coggon D., Harris E.C., Cox V., Palmer K.T. Pneumococcal vaccination for welders. *Thorax.* 2015; 70 (2): 198–199. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206129.
12. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие клинические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии.* 2013; 5 (4): 35–41.
13. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Миронов К.О. Фенотипическая и генотипическая характеристика штаммов пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011; 13 (3): 261–266.
14. Siegrist C.A. Vaccine immunology. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines.* The 6th Edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013.
15. Bonten M.J.M., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Eng. J. Med.* 2015; 372: 1114–1125. DOI: 10.1056/NEJMoA1408544.
16. Falkenhorst G., Remschmidt C., Harder T. et al. [Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016; 59 (12): 1623–1657. DOI: 10.1007/s00103-016-2466-9 (in German).
17. Gonzalez-Romo F., Picazo J.J. Rojas A.G. et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update]. *Rev. Esp. Quimioter.* 2017; 30 (2): 142–168. Available at: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/2/gonzalez15feb2017.pdf> (in Spanish).
18. Australian Government Department of Health. Australian Immunisation Handbook. The National Immunisation Program. Available at: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/national-immunisation-program-schedule>
19. Center for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Diseases. Pneumococcal Vaccination. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html>
20. Tin Tin Htar M., Stuurman A.L., Ferreira G. et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0177985. DOI: 10.1371/journal.pone.0177985.
21. Center for Disease Control and Prevention. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
22. van Cuyck H., Pichon B., Leroy P. et al. Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis of *Streptococcus pneumoniae* and comparison with multiple loci sequence typing. *BMC Microbiology.* 2012; 12: 241. DOI: 10.1186/1471-2180-12-241.
23. Мартынова А.В., Балабанова Л.А., Чулакова О.А., Шепарев А.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов пожилого возраста с внебольничными пневмониями. *СТМ.* 2014; 6 (3): 91–96. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/molekulyarno-epidemiologicheskij-monitoring-shtammov-streptococcus-pneumoniae-vydelennyh-u-patsientov-pozhilogo-vozrasta-s>
24. Демко И.В., Корчагин Е.Е., Гордеева Е.В. и др. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 21–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28.
25. Захарова И.А. Возможности профилактики обострений хронического бронхита у лиц молодого возраста. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 5. Available at: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25124>
26. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции. *Пульмонология.* 2017; 27 (3): 376–383. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383.
27. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ с различными индексами коморбидности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017; 16 (5): 22–27. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-22-27.
28. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Код МКБ – 150.0/150.1/150.9. Общество специалистов по сердечной недостаточно-

- сти. Российское кардиологическое общество; 2016. Доступно на: [www.ossn.ru/upload/medialibrary/003/РекомендацииОССН\\_МЗ\\_30012017.pdf](http://www.ossn.ru/upload/medialibrary/003/РекомендацииОССН_МЗ_30012017.pdf)
29. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. и др. Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (12-2): 165–174.
  30. Голоднова С.О., Фельдблюм И.В., Семериков В.В. и др. Распространенность носительства Streptococcus pneumoniae среди медицинских работников и оценка эффективности вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 1 (74): 50–54.
  31. Фельдблюм И.В., Николенко В.В., Воробьева Н.Н. и др. Реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. 2013; (3): 52–60.
  32. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Голоднова С.О., Воробьева Н.Н. Медицинские работники как группа риска по пневмококковой инфекции. *Медицинский альманах*. 2014; 4 (34): 30–34.
  33. Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П. и др. Реализация противоэпидемических мероприятий по профилактике пневмококковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 303–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311.
  34. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis*. 2014; 58 (3): 309–318. DOI: 10.1093/cid/cit816.
  35. U.S. National Library of Medicine. Pneumococcal Vaccine in Untreated CLL (Chronic Lymphocytic Leukemia) Patients. ClinicalTrials.gov NCT01892618. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01892618?term=NCT01892618&rank=1>
  36. U.S. National Library of Medicine. VACCINATION In Methotrexate Treated Rheumatoid Arthritis Patients (VACIMRA). ClinicalTrials.gov NCT01942174. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01942174?term=NCT01942174&rank=1>
  37. McLaughlin J.M., Jiang Q., Isturiz R.E. et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: A test-negative design. *Clin. Infect. Dis*. 2018; 67 (10): 1498–1506. DOI: 10.1093/cid/ciy312.
  38. Greenberg R.N., Gurtman A., Frenck R.W. et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014; 32 (20): 2364–2374. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002.
  39. Paradiso P.R. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin. Infect. Dis*. 2012; 55 (2): 259–264. DOI: 10.1093/cid/cis359.
  40. U.S. National Library of Medicine. Evaluation of the Safety and Immunogenicity of Sequential Administration of Prevnar 13™ and Pneumovax™ 23 in Healthy Participants 50 Years of Age and Older (V110-029). ClinicalTrials.gov NCT02225587. August 26, 2014. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02225587&cntry=&state=&city=&dist=>

Поступила 17.03.19

## References

1. Briko N.I., ed. [Epidemiology, Clinics, and Prevention of Pneumococcal Infection. A Study Guide for Physicians]. Nizhniy Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2017 (in Russian).
2. Tatchenko V.K., Ozeretskovskiy N.A. [Preventive Immunization. 2018. A Manual]. The 13<sup>th</sup> Revised Edition. Moscow: Borges; 2018 (in Russian).
3. Pollard A.J., Perrett K.P., Beverley P.C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat. Rev. Immunol*. 2009; 9 (3): 213–220. DOI: 10.1038/nri2494.
4. Caplan A., Fett N., Rosenbach M. et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. Infectious complications and vaccination recommendations. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017; 76 (2): 191–198. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.02.1240.
5. Siegrist C.A., Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat. Rev. Immunol*. 2009; 9 (3): 185–194. DOI: 10.1038/nri2508.
6. Huijts S.M., van Werkhoven C.H., Bolkenbaas M. et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017; 35 (34): 4444–4449. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071.
7. Shea K.M., Edelsberg J., Weycker D. et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect. Dis*. 2014; 1 (1): ofu024. DOI: 10.1093/ofid/ofu024.
8. Luján M., Burgos J., Gallego M. et al. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies. *Clin. Infect. Dis*. 2013; 57 (12): 1722–1730. DOI: 10.1093/cid/cit640.
9. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., ed. [A Handbook on Clinical Immunology in Respiratory Medicine]. The 2<sup>nd</sup> Revised Edition. Moscow: MDV; 2018 (in Russian).
10. Koch D.H., Moon K.T., Kim J.Y. et al. The risk of hospitalization for infectious pneumonia in mineral dust exposed industries. *Occup. Environ. Med*. 2011; 68 (2): 116–119. DOI: 10.1136/oem.2009.051334.
11. Coggon D., Harris E.C., Cox V., Palmer K.T. Pneumococcal vaccination for welders. *Thorax*. 2015; 70 (2): 198–199. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206129.
12. Lobzin Y.V., Sidorenko S.V., Kharit S.M. et al. [Streptococcus pneumoniae serotypes causing major pneumococcal infections]. *Zhurnal infektologii*. 2013; 5 (4): 36–42 (in Russian).
13. Beloshitskiy G.V., Korolyova I.S., Mironov K.O. [Phenotypic and genotypic characteristics of pneumococci isolated from patients with pneumococcal meningitis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 13 (3): 261–266 (in Russian).
14. Siegrist C.A. Vaccine immunology. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines*. The 6<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013.
15. Bonten M.J.M., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Eng. J. Med*. 2015; 372: 1114–1125. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544.
16. Falkenhorst G., Remschmidt C., Harder T. et al. [Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016; 59 (12): 1623–1657. DOI: 10.1007/s00103-016-2466-9 (in German).

17. Gonzalez-Romo F., Picazo J.J., Rojas A.G. et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update]. *Rev. Esp. Quimioter.* 2017; 30 (2): 142–168. Available at: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/2/gonzalez15feb2017.pdf> (in Spanish).
18. Australian Government Department of Health. Australian Immunisation Handbook. The National Immunisation Program. Available at: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/national-immunisation-program-schedule>
19. Center for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Diseases. Pneumococcal Vaccination. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html>
20. Tin Tin Htar M., Stuurman A.L., Ferreira G. et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0177985. DOI: 10.1371/journal.pone.0177985.
21. Center for Disease Control and Prevention. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
22. van Cuyck H., Pichon B., Leroy P. et al. Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis of *Streptococcus pneumoniae* and comparison with multiple loci sequence typing. *BMC Microbiology.* 2012; 12: 241. DOI: 10.1186/1471-2180-12-241.
23. Martynova A.V., Balabanova L.A., Chulakova O.A., Sheparev A.A. [Molecular epidemiological monitoring of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from elderly patients with community-acquired pneumonia]. *STM.* 2014; 6 (3): 91–96. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/molekulyarno-epidemiologicheskij-monitoring-shtammov-streptococcus-pneumoniae-vydelennyh-u-patsientov-pozhilo-govozrasta-s> (in Russian).
24. Demko I.V., Korchagin E.E., Gordeeva N.V. et al. [An experience of vaccination against pneumococcal infection of adults at Krasnoyarsk krai]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 21–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28 (in Russian).
25. Zakharova I.A. [Possibilities to prevent acute exacerbations of chronic bronchitis in young patients]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; 5 (in Russian).
26. Ignatova G.L., Antonov V.N. [Epidemiological characteristics of chronic respiratory diseases in patients vaccinated against pneumococcal infection]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (3): 376–383. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383 (in Russian).
27. Ignatova G.L., Antonov V.N. [Efficacy of preventive vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2017; 16 (5): 22–27. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-22-27 (in Russian).
28. Clinical Guidelines. Chronic Heart Failure. A Society of Specialists on Heart Failure. Russian Society of Cardiologists. Available at: [www.ossn.ru/upload/medialibrary/003/РекомендацияОСЧ\\_М3\\_30012017.pdf](http://www.ossn.ru/upload/medialibrary/003/РекомендацияОСЧ_М3_30012017.pdf) (in Russian).
29. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. et al. [An analysis of long-term efficacy and adaptive immunity development under the use of different vaccines and vaccination schemes against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89 (12-2): 165–174 (in Russian).
30. Golodnova S.O., Fel'dblyum I.V., Semerikov V.V. et al. [The prevalence of *Streptococcus pneumoniae* carriage and evaluation of preventive vaccination in healthcare workers]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2014; 1 (74): 50–54 (in Russian).
31. Fel'dblyum I.V., Nikolenko V.V., Vorob'eva N.N. et al. [Reactogenicity, safety, immunogenicity and efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii.* 2013; (3): 52–60 (in Russian).
32. Nikolenko V.V., Fel'dblyum I.V., Golodnova S.O., Vorobiova N.N. [Healthcare workers as a high-risk group for pneumococcal infection]. *Meditsinskiy al'manakh.* 2014; 4 (34): 30–34 (in Russian).
33. Chuchalin A.G., Onishchenko G.G., Kolosov V.P. et al. [Anti-epidemic measured for prevention of pneumococcal infections in flooded areas of the Amur region]. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (3): 303–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311 (in Russian).
34. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (3): 309–318. DOI: 10.1093/cid/cit816.
35. U.S. National Library of Medicine. Pneumococcal Vaccine in Untreated CLL (Chronic Lymphocytic Leukemia) Patients. ClinicalTrials.gov NCT01892618. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01892618?term=NCT01892618&rank=1>
36. U.S. National Library of Medicine. VACcination In Methotrexate Treated Rheumatoid Arthritis Patients (VACIMRA). ClinicalTrials.gov NCT01942174. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01942174?term=NCT01942174&rank=1>
37. McLaughlin J.M., Jiang Q., Isturiz R.E. et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: A test-negative design. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 67 (10): 1498–1506. DOI: 10.1093/cid/ciy312.
38. Greenberg R.N., Gurtman A., Frenck R.W. et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine.* 2014; 32 (20): 2364–2374. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002.
39. Paradiso P.R. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 (2): 259–264. DOI: 10.1093/cid/cis359.
40. U.S. National Library of Medicine. Evaluation of the Safety and Immunogenicity of Sequential Administration of Prevnar 13™ and Pneumovax™ 23 in Healthy Participants 50 Years of Age and Older (V110-029). ClinicalTrials.gov NCT02225587. August 26, 2014. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02225587&entry=&state=&city=&dist=>

Received March 17, 2019

# Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких

В.В.Гайнитдинова<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup>, Г.В.Неклюдова<sup>1,2</sup>, Г.С.Нуралиева<sup>1,2</sup>, И.В.Байтемерова<sup>3</sup>

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Поликлиника № 46 города Уфа» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; 450074, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Софьи Перовской, 38

## Информация об авторах

**Гайнитдинова Вилия Вилевна** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv\_08@mail.ru

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 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

**Неклюдова Галина Васильевна** – д. м. н., доцент кафедры пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: neckludova\_gala@mail.ru

**Нуралиева Галия Сериковна** – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 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

**Байтемерова Ирина Валерьевна** – врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Поликлиника № 46 города Уфа» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: (917) 778-87-77; e-mail: irinapulmo@gmail.com

## Резюме

Проблема сочетания хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в настоящее время является актуальной и все еще недостаточно изученной. **Целью** исследования явилось изучение клинико-функциональных проявлений, особенностей центральной и внутрисердечной гемодинамики, прогностических факторов у больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ХОБЛ II–IV степени тяжести ( $n = 118$ : 111 мужчин, 7 женщин; средний возраст –  $59,50 \pm 0,63$  года, индекс курения (ИК) –  $23,10 \pm 0,93$  пачко-лет, индекс массы тела (ИМТ) –  $27,2 \pm 9,06$  кг / м<sup>2</sup>). В ходе исследования пациенты были распределены в 3 группы: 1-я ( $n = 37$ ) – пациенты с ХОБЛ; 2-я ( $n = 45$ ) – с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) при стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса; 3-я ( $n = 36$ ) – с ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) I–II степени. **Результаты.** Показано, что сочетание ХОБЛ с ИБС и АГ наблюдается у лиц более старшего возраста, с более высокими показателями интенсивности курения и ИМТ; при этом отмечается усиление нарушений функции внешнего дыхания, клинических проявлений ХОБЛ, процессов ремоделирования сердца и диастолической дисфункции обоих желудочков. В группе ХОБЛ + ИБС (срок наблюдения – 3 года) отмечена четкая тенденция к снижению выживаемости больных. В качестве независимых предикторов летальности больных ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ + АГ выделены возраст пациентов, интенсивность курения, частота сердечных сокращений, степень повышения систолического артериального давления, результат 6-минутного шагового теста, содержание С-реактивного белка, фибриногена. **Заключение.** Установлено, что при сочетании ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ + АГ усиливается выраженность клинических симптомов ХОБЛ, снижается переносимость физических нагрузок, наблюдаются гипоксемия, процессы ремоделирования миокарда, диастолическая дисфункция обоих желудочков, что приводит к увеличению риска летального исхода.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, клинические проявления, гемодинамика, прогноз.

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В., Нуралиева Г.С., Байтемерова И.В. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 35–42. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42

## An impact of cardiovascular comorbidity on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease

Viliya V. Gaynitdinova<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>, Galina V. Neklyudova<sup>1,2</sup>, Galiya S. Nuralieva<sup>1,2</sup>, Irina V. Baytemerova<sup>1</sup>

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

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

3 – Ufa State Outpatient Clinic No.46, Healthcare Ministry of Bashkortostan Republic: ul. Sof'i Perovskoy 38, Ufa, 450074, Bashkortostan Republic

## Author information

**Viliya V. Gaynitdinova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv\_08@mail.ru  
**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg\_avdeev@list.ru  
**Galina V. Neklyudova**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: neckludova\_gala@mail.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  
**Irina V. Baytemerova**, pulmonologist, Ufa State Outpatient Clinic No.46, Healthcare Ministry of Bashkortostan Republic; tel.: (917) 778-87-77; e-mail: irinapulmo@gmail.com

## Summary

Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular disease (CVD) is currently important and not fully investigated. **The aim** of this study was to analyze clinical signs, lung function, the central and the intracardiac hemodynamics, and predictors of outcome in patients with comorbidity of COPD and CVD. **Methods.** The study involved 118 patients with stage 3 to 4 COPD (GOLD, 2016) including 111 men and 7 women. The mean age was  $59.5 \pm 0.63$  years, the smoking history was  $23.1 \pm 0.93$  pack-years, and body mass index (BMI) was  $27.2 \pm 9.06$  kg/m<sup>2</sup>. The patients were allocated into one of three groups: COPD group ( $n = 37$ ), COPD + coronary heart disease (CHD) group (stable angina functional class (FC) II to III,  $n = 45$ ), and COPD + hypertension (H) group,  $n = 36$ ). **Results.** Patients with COPD and CVD were older, had higher smoking history and higher BMI. Clinical signs of COPD were more prominent and the lung function was lower in COPD patients with CVD comorbidity. Cardiac remodeling and right and left ventricular diastolic dysfunction were more severe in the groups with comorbidity. The 3-year survival in the groups with comorbidity clearly tended to be lower. Age, smoking history, the heart beat rate, the systolic blood pressure, the distance in 6-minute walking test, and the serum C-reactive protein and fibrinogen levels were independent predictors of mortality in both COPD + CHD and COPD + H groups. **Conclusion.** The comorbidity of COPD + CHD and COPD + H is characterized by more severe clinical signs and symptoms of COPD, and decreased physical tolerance. Hypoxemia, heart remodeling, left and right ventricular diastolic dysfunction, and higher mortality risk were seen in both groups with comorbidity.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, clinical manifestations, hemodynamics, prognosis.

For citation: Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Neklyudova G.V., Nuralieva G.S., Baytemerova I.V. An impact of cardiovascular comorbidity on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 35–42 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-35-42

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой сопутствующей патологией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); риск их развития у больных данной категории в 2–3 раза выше, чем в популяции с поправкой на возраст и курение [1–4]. По результатам недавних исследований показано, что ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, легочная гипертензия (ЛГ) играют важную роль в коморбидном фоне (или *comorbidome*) ХОБЛ и приводят к повышенному риску смерти пациентов [5, 6].

В последние годы обсуждается вопрос о том, что сочетание ХОБЛ и ССЗ не является случайной ассоциацией. Существует ряд общих факторов патогенеза – курение, системное воспаление, оксидативный стресс, пожилой возраст, малоподвижный образ жизни и т. д., влияющих на их совместное развитие [7, 8]. Точный механизм взаимовлияния ХОБЛ и заболеваний сердца до конца не изучен, но системное воспаление, окислительный стресс и гипоксемия являются основными предполагаемыми факторами их развития, из которых системное воспаление поддерживается наибольшим количеством доказательств [9].

Проблема диагностики и лечения больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ в настоящее время является актуальной и все еще недостаточно изученной.

Целью данного исследования явилось изучение клинико-функциональных проявлений, особенностей центральной и внутрисердечной гемодинамики, прогноза и предикторов прогноза у больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ХОБЛ ( $n = 118$ : 111 мужчин, 7 женщин; средний возраст –  $59,5 \pm 0,63$  года; индекс курения (ИК) –  $23,1 \pm 0,93$  пачко-лет, индекс массы тела (ИМТ) –  $27,2 \pm 9,06$  кг / м<sup>2</sup>) II–IV степени тяжести по согласно классификации Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*). В зависимости от наличия сочетания с ССЗ пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ( $n = 37$ ) – ХОБЛ; 2-я ( $n = 45$ ) – ХОБЛ в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса; 3-я ( $n = 36$ ) – ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) I–II степени. Сравнительная характеристика больных ХОБЛ представлена в табл. 1.

Критериями исключения из исследования явились тяжелая ЛГ (систолическое давление над легочной артерией (СДЛА)  $\geq 55$  мм рт. ст.), острые формы ССЗ (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), АГ III степени (артериальное давление (АД)  $> 180 / 110$  мм рт. ст.), хроническая сердечная недостаточность  $> II$  стадии с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $< 50$  %, сахарный диабет, онкологические заболевания.

Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD [1]. У всех больных оценивались демо-

Таблица 1  
Сравнительная клинично-инструментальная характеристика пациентов  
с хронической обструктивной болезнью легких

Table 1  
A comparison of clinical and laboratory parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	ХОБЛ (n = 37)	ХОБЛ + ИБС (n = 45)	ХОБЛ + АГ (n = 36)	p	
	1	2	3	1–2	1–3
Возраст, годы	58,20 ± 9,35	63,40 ± 9,09	62,40 ± 7,96	0,03	0,04
Пол:					
• мужчины	33	43	35		
• женщины	4	2	1		
ИК, пачко-лет	28,10 ± 10,59	32,20 ± 11,72	31,80 ± 12,93	0,05	0,05
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	24,50 ± 4,98	31,50 ± 6,37	28,60 ± 5,22	0,01	0,02
Частота обострений в год	1,90 ± 0,92	2,10 ± 1,04	1,90 ± 0,88	0,41	0,73
Длительность ХОБЛ, годы	13,20 ± 5,77	12,40 ± 5,72	12,40 ± 6,43	0,33	0,59
GOLD, n (%)					
II	8 (21,6)	9 (20)	7 (19,4)		
III	22(59,5)	27 (60)	22 (48,9)		
IV	7 (18,9)	9 (20)	7 (15,6)		
ФЖЕЛ, %	65,70 ± 19,14	63,80 ± 17,16	65,80 ± 14,96	0,05	0,05
ОФВ <sub>1</sub> , %	43,90 ± 15,57	38,20 ± 14,58	40,30 ± 14,62	0,05	0,05
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	48,80 ± 13,07	47,70 ± 15,16	48,30 ± 9,76	0,12	0,97
mMRC, баллы	3,19 ± 0,53	3,47 ± 0,50	3,37 ± 0,41	0,02	0,05
САТ, баллы	26,20 ± 6,73	30,10 ± 6,01	28,40 ± 4,92	0,02	0,05
6-МШТ, м	251,20 ± 55,16	235,60 ± 51,57	244,30 ± 39,91	0,001	0,05
Borg, м	5,50 ± 0,79	5,90 ± 0,92	5,70 ± 0,65	0,01	0,05
SpO <sub>2</sub> , %	90,90 ± 6,84	89,20 ± 5,22	92,10 ± 13,41	0,04	0,27
SpO <sub>2</sub> после 6-МШТ, %	88,10 ± 7,84	85,20 ± 7,43	87,20 ± 5,09	0,02	0,2
ЧДД в минуту	19,50 ± 2,26	19,56 ± 2,39	19,01 ± 2,48	0,98	0,86
ЧСС в минуту	94,3 ± 13,12	101,20 ± 13,96	100,50 ± 15,52	0,04	0,05
САД, мм рт. ст.	119,30 ± 8,41	117,30 ± 8,42	157,30 ± 7,68	0,51	0,001
ДАД, мм рт. ст.	68,30 ± 4,77	72,20 ± 5,08	101,50 ± 5,14	0,32	0,001
Креатинин, мкмоль / л	77,40 ± 6,96	78,30 ± 5,11	82,70 ± 5,53	0,43	0,06

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ИК – индекс курения; ИМТ – индекс массы тела; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (Modified Medical Research Council) – шкала одышки; САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO<sub>2</sub> – насыщение артериальной крови кислородом; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление.

графические показатели, ИК, ИМТ, симптомы, данные объективного и лабораторно-инструментального обследований, определялись сопутствующие заболевания, число обострений в течение последнего года. Для оценки питательного статуса больных использовался показатель ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Для оценки выраженности симптомов использовался модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC) и тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT), переносимость физической нагрузки оценивалась с помощью 6-минутного шагового теста (6-МШТ) с последующим определением тяжести одышки по шкале Borg [1]. Пульсоксиметрия (SpO<sub>2</sub>) проводилась с помощью пульсоксиметра *Onyx 9500 (Nonin Nonin Medical, Inc., США)* до и после 6-МШТ.

Для исследования функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась компьютерная спирометрия

с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношения ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ. Измерения проводились на оборудовании *Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия)*.

Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование проводилось на 6-канальном электрокардиографе ЭК 3Т МАС 1200 ST в состоянии покоя пациента, регистрировались 12 отведений с последующей оценкой стандартных параметров.

Эхокардиографическое исследование сердца проводилось на аппарате *Philips En Visor CHD (Голландия)* с применением стандартных доступов, изучались стандартные параметры гемодинамики. Оценка диастолической функции желудочков проводилась с помощью импульсно-волновой доплерографии. Контрольный объем устанавливался в полости ЛЖ на уровне концов створок митрального и трикуспидального клапанов. Измерялись скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения желудочков и отношение Е / А. Определение максимального СДЛА проводилось с помощью

непрерывно-волновой доплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумма трансстрикуспидального градиента и давления в ПП принималась равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана легочной артерии). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology – ESC*) / Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) (2016), критерием ЛГ считается СДЛА  $\geq 40$  мм рт. ст. [7].

Кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) проводился на аппарате *Cardiovit AT-104 PC Schiller AG* (Швейцария) по показателям пиковой физической нагрузки, максимального потребления кислорода, минутной вентиляции, дыхательного резерва с последующей регистрацией частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД и показателей ЭКГ.

Проводилось измерение концентрации сывороточных / плазменных биомаркеров – количественное определение С-реактивного белка в сыворотке крови (СРБ) латексным иммунотурбидиметрическим методом (анализатор *Beckman Coulter* серии AU с использованием реагентов *CRP Latex*, Россия); фибриногена в плазме крови (анализатор АСК 2-01 «Астра» с использованием наборов производства НПО «Ренам», Россия).

Группы исследования характеризовались следующими особенностями:

- в группу ХОБЛ без ССЗ были включены пациенты после проведения КПНТ при отсутствии патологических изменений на ЭКГ, повышения АД в момент проведения и по окончании теста;
- АГ в группе ХОБЛ + АГ определялась в соответствии с критериями клинических рекомендаций по АГ (Москва, 2013). Диагноз эссенциальной АГ с уровнем АД  $\geq 140 / 90$  мм рт. ст. устанавливался на основании жалоб, анамнеза, ежедневного двукратного мониторинга АД;
- в группу ХОБЛ + ИБС включены пациенты с типичными клиническими проявлениями стенокардии, ранее подтвержденной инструментальными методами исследования (тесты с физической нагрузкой, холтеровское мониторирование ЭКГ, коронарография).

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica V.7.0 (Statsoft Inc., США)*. Для всех имеющихся выборок проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический *t*-критерий Стьюдента. В противном случае сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения 3 групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу–Уол-

лису; если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде *mean (M) ± SD* или *mediana (M)* с 25–75%-ным интерквартильным размахом и в абсолютных числах с указанием процентов. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывалась модель пропорциональных рисков (*Cox regression*). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовался анализ Каплана–Мейера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Зависимость количественных показателей оценивалась с помощью корреляционного анализа.

## Результаты и обсуждение

Группы пациентов не различались по длительности заболевания, частоте обострений в течение года и функциональному классу по GOLD. Средний возраст (в 1-й группе –  $58,20 \pm 9,35$  года, во 2-й –  $63,40 \pm 9,09$ , в 3-й –  $62,40 \pm 7,96$ ;  $p_{1-2} = 0,03$ ;  $p_{1-3} = 0,04$ ); ИК (в 1-й группе –  $28,10 \pm 10,59$  пачколет, во 2-й –  $32,20 \pm 11,72$ , в 3-й –  $31,80 \pm 12,93$ ;  $p_{1-2} = 0,05$ ;  $p_{1-3} = 0,05$  соответственно) и ИМТ (в 1-й группе –  $24,50 \pm 4,98$  кг / м<sup>2</sup>, во 2-й –  $31,50 \pm 6,37$ , в 3-й –  $28,60 \pm 5,22$ ;  $p_{1-2} = 0,01$ ;  $p_{1-3} = 0,02$ ) у больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС + АГ были статистически значимо выше, чем в группе больных ХОБЛ без ССЗ. Сравнительная характеристика больных ХОБЛ представлена в табл. 1.

При проведении КПНТ в группе больных ХОБЛ по сравнению с контролем продемонстрировано снижение ( $p < 0,05$ ) основных показателей теста – пиковой физической нагрузки, максимального потребления кислорода, минутной вентиляции, дыхательного резерва и отсутствие изменений на ЭКГ во время КПНТ и по его окончании. КПНТ, 6-МШТ проводились на 10–12-й дни госпитализации.

Средние показатели ФВД в группах согласно спирометрической классификации (GOLD, 2017) соответствовали III (тяжелой) степени: в 1-й группе ФЖЕЛ составляла  $65,70 \pm 19,14$  %, ОФВ<sub>1</sub> –  $43,90 \pm 15,57$  %, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ –  $48,80 \pm 13,07$ ; во 2-й –  $62,10 \pm 17,16$  %,  $38,2 \pm 14,58$  % и  $47,7 \pm 15,16$ ; в 3-й –  $65,80 \pm 14,96$  %,  $40,30 \pm 14,62$  % и  $48,3 \pm 9,76$  соответственно. У больных 2-й и 3-й групп регистрировалось более значимое снижение ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с аналогичными показателями при ХОБЛ без ССЗ  $p_{1-2}, p_{1-3} = 0,05$ ;  $p_{1-2}, p_{1-3}$ .

Тяжесть симптомов по результатам mMRC и САТ более выражена у больных 2-й и 3-й групп, чем у пациентов с ХОБЛ без сочетания с ИБС и АГ ( $p_{1-2} = 0,02$ ;  $p_{1-3} = 0,05$ ;  $p_{1-2} = 0,02$ ;  $p_{1-3} = 0,05$ ). При проведении 6-МШТ и последующем определении одышки по *Borg* отмечено, что переносимость физической нагрузки была выше у пациентов 1-й группы по сравнению с аналогичными данными больных 2-й и 3-й групп. Результаты 6-МШТ и выраженность одышки по *Borg* в среднем в 1-й группе составили

251,20 ± 55,16 м; 5,50 ± 0,79 балла; во 2-й – 235,60 ± 51,57 м; 5,90 ± 0,92 балла; 3-й – 244,30 ± 39,91 м и 5,70 ± 0,65 балла ( $p_{1-2} = 0,001$ ;  $p_{1-3} = 0,05$ ;  $p_{1-2} = 0,01$ ;  $p_{1-3} = 0,05$ ) соответственно. Более значимое снижение насыщения крови кислородом наблюдалось в группе пациентов 2-й группы (ХОБЛ + ИБС); в среднем этот показатель, определяемый до и после физической нагрузки (6-МШТ), составил 89,20 ± 1,35 и 85,20 ± 0,93 % ( $p_{1-2} = 0,04$ ;  $p_{1-2} = 0,02$ ) соответственно.

При изучении показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных ХОБЛ, ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ + АГ выявлены статистически значимые межгрупповые различия исследуемых параметров (табл. 2). Наиболее значимые изменения линейных размеров ПП ( $p_{1-2} = 0,01$ ), полости ПЖ ( $p_{1-2} = 0,001$ ) и толщины передней стенки ПЖ ( $p_{1-2} = 0,002$ ) отмечались в группе больных ХОБЛ + ИБС.

Отмечено статистически значимое снижение показателя диастолической функции ПЖ (Е / А) в группе больных ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ + АГ в среднем до 0,84 ± 0,07 и 0,87 ± 0,13 ( $p_{1-2} = 0,01$ ;  $p_{1-3} = 0,04$ ) соответственно.

В группах ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ + АГ по сравнению с группой больных ХОБЛ наблюдалось статистически значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки ( $p_{1-2} = 0,05$ ;  $p_{1-3} = 0,05$ ),

задней стенки ЛЖ ( $p_{1-2} = 0,05$ ;  $p_{1-3} = 0,05$ ) и уровня СДЛА ( $p_{1-2} = 0,001$ ;  $p_{1-3} = 0,05$ ).

У пациентов исследуемых групп ФВ ЛЖ превышала 50 %, что было расценено как состояние с сохранной сократительной функцией ЛЖ. Однако в группе ХОБЛ + ИБС показатель ФВ ЛЖ был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ХОБЛ и в среднем составлял 56,20 ± 5,33 % ( $p_{1-2} = 0,006$ ), тогда как при ХОБЛ данный показатель составлял 63,50 ± 4,19 %. В этой же группе наблюдались статистически значимое увеличение размеров левого предсердия ( $p_{1-2} = 0,001$ ), конечного диастолического ( $p_{1-2-2} = 0,001$ ), конечного систолического размеров ЛЖ ( $p_{1-2} = 0,001$ ) и его объемов (конечный диастолический объем ( $p_{1-2} = 0,001$ ); конечный систолический объем ЛЖ ( $p_{1-2} = 0,001$ )), усиление диастолической дисфункции ЛЖ ( $p_{1-2} = 0,009$ ) по сравнению с аналогичными показателями у больных ХОБЛ без ССЗ.

В настоящем исследовании изучались предикторы летальности и выживаемость больных ХОБЛ и при ее сочетании с ИБС и АГ. За 3-летний период наблюдения летальность от любых причин в группе ХОБЛ составила 2 (5,4 %) случая, в группе ХОБЛ + ИБС – 5 (11,1 %), в группе ХОБЛ + АГ – 2 (5,4 %) случая. У всех умерших 1-й группы отмечена IV степень тяжести (GOLD); в группе ХОБЛ + ИБС + АГ у 2 скончавшихся пациентов регистрировалась

**Таблица 2**  
**Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных исследуемых групп**  
**Table 2**  
**The central and the intracardiac haemodynamics in patients**

Показатель	ХОБЛ (n = 37)	ХОБЛ + ИБС (n = 45)	ХОБЛ + АГ (n = 36)	p	
	1	2	3	1-2	1-3
Возраст, годы	58,20 ± 9,35	63,40 ± 9,09	62,40 ± 7,96	0,03	0,04
КДР ЛЖ, мм	45,10 ± 3,97	47,90 ± 6,09	46,20 ± 4,34	0,001	0,11
КСР ЛЖ, мм	29,40 ± 3,28	33,02 ± 7,54	29,60 ± 5,45	0,001	0,29
ТМЖП, мм	9,90 ± 1,41	10,90 ± 2,21	10,90 ± 1,56*	0,050	0,05
ТЗС ЛЖ, мм	9,70 ± 1,05	10,60 ± 1,82	10,70 ± 1,29*	0,050	0,05
Экскурсия, мм:					
• МЖП	6,20 ± 8,14	5,20 ± 1,27	5,60 ± 0,66	0,220	0,87
• ЗС ЛЖ	10,80 ± 1,74	9,40 ± 1,84	10,20 ± 0,77	0,080	0,83
КДО ЛЖ, мл	93,90 ± 19,6	110,00 ± 34,36	99,40 ± 21,87	0,001	0,11
КСО ЛЖ, мл	34,20 ± 9,74	43,40 ± 10,31	36,90 ± 11,79	0,001	0,17
УО, мл	59,80 ± 11,45	59,10 ± 12,84	60,43 ± 10,55	0,030	0,14
ФВ ЛЖ, %	63,50 ± 4,19	56,20 ± 5,33	63,00 ± 4,27	0,006	0,29
ЛП, мм	34,50 ± 3,95	36,50 ± 5,63	35,10 ± 2,26	0,001	0,32
ПП, мм	39,20 ± 6,38	41,90 ± 6,87	39,10 ± 6,54	0,010	0,78
ТС ПЖ, мм	6,20 ± 0,98	7,70 ± 1,14	6,50 ± 0,73*	0,002	0,03
КДР ПЖ, мм	33,70 ± 6,34	36,00 ± 8,25	34,50 ± 5,22	0,001	0,28
СДЛА, мм рт. ст.	34,00 ± 11,29	43,50 ± 12,53	37,40 ± 2,74	0,001	0,05
Е / А <sub>лж</sub>	0,93 ± 0,18	0,84 ± 0,07	0,87 ± 0,13	0,010	0,04
Е / А <sub>лж</sub>	0,91 ± 0,12	0,76 ± 0,09	0,79 ± 0,11	0,009	0,03

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; КДР – конечный диастолический, КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка; КСО – конечный систолический, КДО – конечный диастолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое, ПП – правое предсердие; ТС – толщина стенки; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое давление над легочной артерией; Е / А – отношение скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения желудочков.

III степень тяжести, у 3 – IV; в группе ХОБЛ + АГ – III степень.

Несмотря на то, что выживаемость в группе ХОБЛ + ИБС была ниже, при анализе кривых выживаемости Каплана–Майера (со сроком наблюдения 3 года) статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено ( $\log\text{-Rank} = -0,54$ ;  $p_{1-2} = 0,34$  и  $\log\text{-Rank} = 0,41$ ;  $p_{1-3} = 0,67$  соответственно) (см. рисунок).

При проведении регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса у больных ХОБЛ выявлен IV уровень риска предикторных переменных: частоты обострений в год (относительный риск (ОР) – 3,47; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,8–6,3;  $p = 0,001$ ), СДЛА (ОР – 1,22; 95%-ный ДИ – 1,0–1,3;  $p = 0,03$ ), уровень СРБ (ОР – 1,17; 95%-ный ДИ – 1,1–1,3;  $p = 0,032$ ) и фибриногена (ОР – 1,1; 95%-ный ДИ – 0,9–1,6;  $p = 0,036$ ). В группе больных ХОБЛ + ИБС выявлено 6 независимых предикторов летальности: возраст (ОР – 2,37; 95%-ный ДИ – 0,56–1,0;  $p = 0,02$ ), ИК (ОР – 1,42; 95%-ный ДИ – 0,89–1,0;  $p = 0,03$ ), ЧСС (ОР – 1,19; 95%-ный ДИ – 0,57–8,55;  $p = 0,02$ ), результат 6-МШТ (ОР – 1,09; 95%-ный ДИ – 0,91–1,35;  $p = 0,024$ ), содержание в крови СРБ (ОР – 1,22; 95%-ный ДИ – 1,05–1,35;  $p = 0,008$ ) и фибриногена (ОР – 1,45; 95%-ный ДИ – 1,04–2,04;  $p = 0,02$ ); в группе больных ХОБЛ + АГ это были уровень САД (ОР – 1,17; 95%-ный ДИ – 1,0–2,1;  $p = 0,02$ ) и ЧСС (ОР – 1,1; 95%-ный ДИ – 0,68–1,02;  $p = 0,05$ ).

В настоящем исследовании проведено сравнительное описание некоторых особенностей клинического течения, центральной и внутрисердечной гемодинамики, определение предикторов летально-

сти и выживаемости больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и с АГ. Отмечено, что средний возраст, ИК и ИМТ у больных с сочетанием ХОБЛ, ИБС и АГ были статистически значимо выше, чем в группе больных ХОБЛ без ССЗ.

ССЗ являются наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями у пациентов с ХОБЛ. В исследовании *R. Antonelli-Incalzi et al.* [10] показано, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у больных ХОБЛ были АГ (28 %), сахарный диабет (14 %) и ИБС (10 %). Есть данные о том, что повреждение миокарда проходит незамеченным, следовательно при ХОБЛ имеет место гиподиагностика ИБС [11].

В данном исследовании АГ рассматривалась как сопутствующее ХОБЛ заболевание, т. к. у большинства обследуемых повышение АД наблюдалось до манифестации ХОБЛ, не было связано с тяжестью бронхиальной обструкции, фазой обострения или ремиссии заболевания. Согласно литературным данным, заболеваемость ХОБЛ, ИБС и АГ прогрессивно нарастает с возрастом и после 40 лет наблюдается достаточно частое их сочетание [12]. В работе [13] показано, что у больных ХОБЛ в возрасте 50–60 лет встречаемость ИБС в 2,5 раза превышала аналогичный показатель у лиц моложе 50 лет. Следует отметить, что курение, в свою очередь, является не только основной причиной ХОБЛ, но и значительным фактором риска развития ИБС [14].

Средние показатели ОФВ<sub>1</sub> в группах больных ХОБЛ соответствовали тяжелой степени, но снижение показателя ФЖЕЛ и выраженность бронхиальной обструкции были более значимыми при ХОБЛ + ИБС + АГ, что не противоречит результатам других исследований [12]. Появление коморбидности при ХОБЛ в виде присоединения ИБС и / или АГ способствует более быстрому прогрессированию нарушений ФВД, выражающихся в нарастании бронхиальной обструкции, даже без учета проводимой терапии [15]. Данный феномен особенно выражен при одновременном сочетании ХОБЛ + ИБС + АГ. Наблюдались также более выраженные нарушения ФВД у пациентов с ХОБЛ + ИБС по сравнению с показателями ФВД у больных с изолированным течением ХОБЛ. Замечено, что изменения ФВД происходят однонаправленно и параллельно с изменениями систолической функции сердца [16].

У пациентов с ХОБЛ и ССЗ, как правило, наблюдается их взаимоотношающееся влияние данных патологий друг на друга, что увеличивает риск инвалидизации и смертности [8, 12]. Переносимость физической нагрузки при коморбидности ХОБЛ с ИБС и / или АГ снижается, особенно при одновременном сочетании ХОБЛ + ИБС + АГ [15]. В настоящем исследовании выраженность одышки по данным шкал mMRC и Borg была значительно выше у больных ХОБЛ + ИБС + АГ, в этой группе отмечалось соответственно и значимое снижение переносимости физической нагрузки по результатам 6-МШТ. Кроме того, в указанной группе наблюдалось также большее снижение показателя насыще-

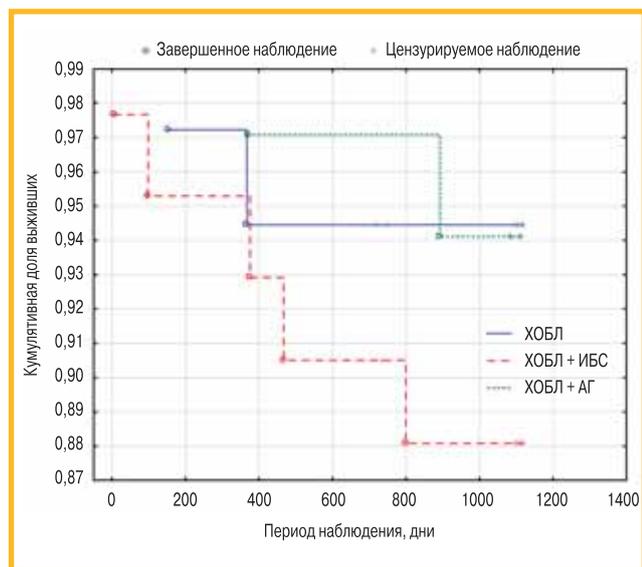


Рисунок. Кривая функции выживания Каплана–Майера пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, а также при сочетании хронической обструктивной болезни легких с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией (срок наблюдения 3 года)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия.

Figure. The Kaplan-Meier survival curve in patients with COPD, COPD + CHD, and COPD + H (the follow-up duration was 3-year)

ния крови кислородом (до и после физической нагрузки) и увеличение ЧСС.

При сравнительном изучении параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики у обследуемых выявлены межгрупповые различия структурно функциональных показателей правых и левых отделов сердца.

Установлены также различия в размерах ПП у больных ХОБЛ + ИБС + АГ, что связано с более значимым увеличением СДЛА, возможно, обусловленным присоединением посткапиллярной (венозной) ЛГ. Также в указанной группе обращали на себя внимание более значимые изменения структурных и функциональных показателей ПЖ, увеличение толщины его передней стенки, усиление диастолической дисфункции ПЖ. Результаты не противоречат полученным ранее данным [17, 18].

Несмотря на сохранную сократительную функцию ЛЖ у пациентов исследуемых групп, ФВ ЛЖ при сочетании ХОБЛ + ИБС + АГ была несколько ниже; в указанной группе наблюдалось также значимое увеличение размеров левого предсердия, что косвенно свидетельствует о повышении давления наполнения и снижения систолической функции ЛЖ. В этой же группе отмечалось увеличение размеров ЛЖ, что с учетом сохранения нормальных значений ФВ свидетельствует об умеренно выраженной систолической дисфункции. Полученные данные согласуются с данными других исследований [18]. Также в исследованных группах больных ХОБЛ с ССЗ наблюдалось увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, объясняемое как поражение органа-мишени при АГ.

Кроме структурных изменений левых отделов сердца, независимо от имеющегося сочетания с ССЗ, у обследуемых больных ХОБЛ выявлено нарушение диастолической дисфункции ЛЖ, что также согласуется с данными литературы [17]. В настоящем исследовании усиление диастолической дисфункции ЛЖ отмечалось у больных ХОБЛ + ИБС + АГ. Преимущественно выявлялся релаксационный тип диастолической дисфункции. У 10,5 % пациентов с ХОБЛ + ИБС наблюдался псевдонормальный тип наполнения ЛЖ.

Данные 3-летнего исследования когорты пациентов с ХОБЛ ( $n = 11\ 493$ ) по сравнению с контрольной группой без ХОБЛ свидетельствуют о повышенном в 2–4 раза риске смерти по причине ССЗ (ОР – 2,07; 95%-ный ДИ – 1,82–2,36) с учетом поправки на возраст [19]. В других исследованиях приводились данные, свидетельствующие об увеличении сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ при снижении функции легких [20].

## Заключение

В данном исследовании летальные исходы в исследуемых группах были обусловлены различными причинами, чаще всего это были тяжелые обострения ХОБЛ. За 3-летний период наблюдения летальность в группе ХОБЛ составила 2 (5,4 %) случая, в группе

ХОБЛ + ИБС – 5 (11,1 %), в группе ХОБЛ + АГ – 2 (5,4 %) случая. По данным регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса в исследованных группах показано, что при сочетании ХОБЛ с ССЗ повышается риск смерти. Так, при ХОБЛ независимыми предикторами 3-летней летальности явились частота обострений в течение 1 года, СДЛА, содержание СРБ и фибриногена; для больных ХОБЛ + ИБС + АГ – возраст, ИК, ЧСС, уровень САД, пройденная дистанция при проведении 6-МШТ, содержание СРБ, фибриногена. Несмотря на то, что выживаемость была ниже в группе ХОБЛ + ИБС + АГ, при анализе 3-летней выживаемости Каплана–Майера статистически значимых различий функции выживания в исследуемых группах не выявлено.

Таким образом, у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и АГ усугубляются клинико-функциональные проявления ХОБЛ, процессы ремоделирования сердца, диастолическая дисфункция обоих желудочков, увеличивается риск летального исхода и снижается выживаемость.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

### Conflict of interest

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

## Литература

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. *Пульмонология*. 2008; (1): 5–13.
2. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2012; 14 (11): 51–55.
3. Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2009; 4; 337–349. DOI: 10.2147/COPD.S6400.
4. Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease: reactive past, preventive future. *Proc. Am. Thorac Soc*. 2009; 6 (6): 523. DOI: 10.1513/pats.200905-028DS.
5. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365.
6. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
7. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J*. 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
8. Cavallès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev*. 2013; 22 (130): 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
9. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J*. 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
10. Antonelli-Incalzi R., Fusco L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 1997; 10: 2794–2800.

11. Brekke P.H., Omland T., Smith P., Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Respir. Med.* 2008; 102 (9): 1243–1247. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.04.010.
12. Козлова Л.И., Бузунов Л.И., Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение. *Терапевтический архив.* 2001; 73 (3): 27–32.
13. Кароли Н.А., Ребров Н.А. Жесткость артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2012; 84 (3): 12–16.
14. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br. Med. J.* 1997; 315 (7114): 973–980. DOI: 10.1136/bmj.315.7114.973.
15. Кубажи К., Соловьева А.В., Ракита Д.Р. Сравнительное исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией. *Современные вопросы науки и образования.* 2012; (2): 77.
16. Игнатова Г.Л., Антонов О.В., Родионова В.Н. Нарушение функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. *Consilium Medicum.* 2014; (11): 28–32.
17. Горелик И.Л., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология.* 2010; (1): 100–105.
18. Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б. Клинико-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии хронической сердечной недостаточности. *Пульмонология.* 2008; (2): 62–67.
19. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD.* 2010; 7 (1): 5–10. DOI: 10.3109/15412550903499506.
20. Curkendall S.M., Deluise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16 (1): 63–70. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008.
- course, survival and predictors of mortality]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365 (in Russian).
6. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
7. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
8. Cavallès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
9. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
10. Antonelli-Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2794–2800.
11. Brekke P.H., Omland T., Smith P., Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Respir. Med.* 2008; 102 (9): 1243–1247. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.04.010.
12. Kozlova L.I., Buzunov L.I., Chuchalin A.G. [Chronic obstructive lung diseases in patients with ischaemic heart disease]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2001; 73 (3): 27–32 (in Russian).
13. Karoli N.A., Rebrov N.A. [Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2012; 84 (3): 12–16 (in Russian).
14. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Environmental tobacco smoke exposure and ischemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br. Med. J.* 1997; 315 (7114): 973–980. DOI: 10.1136/bmj.315.7114.973.
15. Kubazhi K., Solov'eva A.V., Rakita D.R. [A comparison of lung function in patients with comorbidity of COPD and ischaemic heart disease vs patients with COPD and hypertension]. *Sovremennye voprosy nauki i obrazovaniya.* 2012; (2): 77 (in Russian).
16. Ignatova G.L., Antonov O.V., Rodionova V.N. [Lung function abnormalities in patients with comorbidity of COPD and ischaemic heart disease]. *Consilium Medicum.* 2014; (11): 28–32 (in Russian).
17. Gorelik I.L., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. [Functional and structural heart abnormalities in patients with comorbidity of COPD and ischaemic heart disease]. *Pul'monologiya.* 2010; (1): 100–105 (in Russian).
18. Shoykhet Ya.N., Klester E.B. [Clinical and functional signs of cardiovascular disease in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure]. *Pul'monologiya.* 2008; (2): 62–67 (in Russian).
19. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD.* 2010; 7 (1): 5–10. DOI: 10.3109/15412550903499506.
20. Curkendall S.M., Deluise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16 (1): 63–70. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008.

Поступила 13.03.18

## References

1. Avdeev S.N., Baymakanova G.E. [COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of relationships]. *Pul'monologiya.* 2008; (1): 5–13 (in Russian).
2. Ovcharenko S.I., Nersisyan Z.N. [Chronic obstructive pulmonary disease and hypertension (a review)]. *Consilium Medicum.* 2012; 14 (11): 51–55 (in Russian).
3. Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 337–349. DOI: 10.2147/COPD.S6400.
4. Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease: reactive past, preventive future. *Proc. Am. Thorac Soc.* 2009; 6 (6): 523. DOI: 10.1513/pats.200905-028DS.
5. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N. [Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical

Received March 13, 2018

# Оценка эффективности лазерно-ультразвуковой терапии в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией

*В.А.Никитин, Л.В.Васильева, Е.П.Карпухина, А.В.Попов*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

## Информация об авторах

**Никитин Владимир Анатольевич** — к. м. н., ассистент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: v.nikitin1@bk.ru

**Васильева Людмила Валентиновна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: ludmilvasil@mail.ru

**Карпухина Елена Петровна** — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: e.karpukhina@inbox.ru

**Попов Александр Васильевич** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: popovalexandr91@mail.ru

## Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляют собой одно из самых частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. Взаимоотягощению АГ и ХОБЛ способствуют неспецифическое персистирующее воспаление и оксидативный стресс, которые приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению выработки эндотелина и тромбосана, сосудистому ремоделированию и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Целью данного исследования явилось повышение эффективности лечения больных ХОБЛ с сопутствующей АГ путем сочетанного применения лазерно-ультразвуковой терапии (ЛУЗТ) при помощи физиотерапевтического портативного аппарата «Бином®-Физио» для улучшения отхождения мокроты, коррекции системного воспаления, нормализации артериального давления (АД). **Материалы и методы.** В исследование включены больные ( $n = 68$ ) ХОБЛ с сопутствующей АГ с обострением средней степени тяжести. В статье описана динамика основных клинико-лабораторных, функциональных показателей, параметров функции внешнего дыхания (ФВД), системного АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД), биомаркеров системного воспаления под воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения и ультразвукового воздействия по предложенной схеме лечения. **Результаты.** По результатам анализа клинической эффективности комплексного лечения, включавшего стандартную медикаментозную терапию и ЛУЗТ, показана статистически значимая положительная динамика клинико-лабораторных показателей по сравнению с традиционной медикаментозной терапией. **Заключение.** Использование ЛУЗТ в комплексном лечении больных ХОБЛ позволяет достичь более выраженного клинического эффекта, увеличения количества отделяемой мокроты за 1 сутки, улучшения показателей периферической крови, достоверного улучшения ФВД и более выраженной нормализации АД по данным СМАД.

**Ключевые слова:** лазерная терапия, ультразвуковая терапия, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, системные биомаркеры воспаления.

Для цитирования: Никитин В.А., Васильева Л.В., Карпухина Е.П., Попов А.В. Оценка эффективности лазерно-ультразвуковой терапии в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 43–51. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51

## Efficacy of laser and ultrasonic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity

*Vladimir A. Nikitin, Lyudmila V. Vasil'eva, Elena P. Karpukhina, Aleksandr V. Popov*

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Stencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

## Author information

**Vladimir A. Nikitin**, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Medical Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: v.nikitin1@bk.ru

**Lyudmila V. Vasil'eva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Medical Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: ludmilvasil@mail.ru

**Elena P. Karpukhina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: e.karpukhina@inbox.ru

**Aleksandr V. Popov**, Postgraduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: popovalexandr91@mail.ru

## Abstract

**The aim** of this study was to improve efficacy of treatment of patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension using laser and ultrasonic therapy (LUST). **Methods.** The study involved 68 patients with comorbid acute exacerbation of moderate COPD (AECOPD) and hypertension. Main clinical, laboratory and functional parameters, lung function, systemic blood pressure, and biomarkers of systemic inflammation were analyzed. The study group was treated with the standard pharmacological therapy and LUST, the control group was treated with the standard pharmacological therapy only. **Results.** Clinical symptoms, such as cough, sputum production and sputum volume, and dyspnea, significantly improved over 5 – 6 days of the treatment and maintained through all study period. Lung function and arterial blood pressure significantly improved in the study group compared to controls. Biomarkers of the systemic inflammation were higher in both groups at baseline compared to healthy subjects and significantly decreased to the end of treatment in the study group compared to the control group. **Conclusion.** The combined standard pharmacological therapy plus LUST in patients with AECOPD was associated with significantly greater clinical improvement in clinical symptoms, lung function, arterial blood pressure and systemic inflammation.

**Key words:** laser and ultrasonic therapy, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, biomarkers, systemic inflammation.

For citation: Nikitin V.A., Vasil'eva L.V., Karpukhina E.P., Popov A.V. Efficacy of laser and ultrasonic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 43–51 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [1].

ХОБЛ – заболевание, которое является 4-й по частоте причиной смерти в мире, представляет серьезную угрозу здоровью населения, которую, однако, можно предупредить и лечить. В структуре общей смертности от болезней органов дыхания показатель смертности от ХОБЛ занимает 1-ю позицию (70 %) [2]. В течение ближайших десятилетий прогнозируется рост заболеваемости ХОБЛ в результате сохраняющегося влияния факторов риска и старения популяции [3]. Для борьбы с данным заболеванием разработан комплекс лечебных и профилактических мероприятий.

В клинике внутренних болезней артериальная гипертензия (АГ) и ХОБЛ представляют собой одно из самых частых коморбидных состояний. По аналогии с нефрогенной и эндокринной АГ с 1966 г. используется термин «пульмогенная АГ», к основным характеристикам которой относятся повышение артериального давления (АД) через 4–7 лет после манифестации ХОБЛ; повышение АД в момент обострения ХОБЛ; снижение АД в процессе затихания обострения ХОБЛ; снижение или нормализация АД по мере разрешения бронхообструктивного синдрома, несмотря на применение симпатомиметиков и глюкокортикостероидов [4].

Считается, что наличие хронической гипоксии, обусловленной ХОБЛ, способствует повышению АД путем ухудшения эндотелий-зависимых вазодилатирующих механизмов. Колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов бронхообструкции, приводят к активации симпатической нервной системы и развитию вазоконстрикции, что сопровождается подъемом АД [5].

Взаимоотягощению АГ и ХОБЛ способствуют неспецифическое персистирующее воспаление и оксидативный стресс, которые приводят к разви-

тию эндотелиальной дисфункции, повышению выработки эндотелина и тромбксана, а также сосудистому ремоделированию и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [6].

По многочисленным данным у больных ХОБЛ отмечается повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции. Это подтверждает повышенный уровень маркеров воспаления в периферической крови – С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, нейтрофильной эластазы, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL)-1 $\beta$ , -6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), хемокина IL-8, интерферона- $\alpha$ , трансформирующего фактора роста- $\beta$ , фактора роста фибробластов, эпителиальных и эндотелиальных факторов роста). Уровень провоспалительных цитокинов и СРБ у больных ХОБЛ зависит от степени тяжести заболевания и может меняться под влиянием некоторых лекарственных средств, повышаться в период обострения заболевания [7].

При изучении цитокинового статуса и СРБ у пациентов с АГ показано, что уровень провоспалительных маркеров увеличивается по мере повышения АД. Таким образом, наличие латентного воспалительного процесса (например, при ХОБЛ) у лиц с повышенным АД может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, формировать дисфункцию эндотелия и быть патогенетическим механизмом АГ [8].

Таким образом, системные биомаркеры воспаления напрямую коррелируют со степенью тяжести ХОБЛ и тяжестью обострений, а также с АГ. При этом их уровень изменяется раньше, чем появляется клиническая симптоматика заболевания. Данный факт можно считать одним из ранних методов диагностики ХОБЛ. При достижении ремиссии снижается уровень провоспалительных цитокинов в крови у пациентов, что можно считать критерием эффективности терапии. При этом путем коррекции системного воспаления и нормализации уровня провоспалительных цитокинов можно достигнуть ремиссии заболевания и улучшения общего состояния пациентов.

Сочетание АГ и ХОБЛ приводит не только к изменению клинической картины и прогноза заболева-

ния, но и создает трудности в проведении лечебных мероприятий. Попытка активного лекарственного воздействия на 1 заболевание во многих случаях сопряжена с угрозой развития ятрогенного обострения сочетанного заболевания. Так, прием некоторых препаратов, снижающих АД, может вызывать нежелательные эффекты у больных ХОБЛ – усиливается кашель, ухудшается бронхиальная проходимость, при этом требуется замена препарата уже на фоне развившейся ятрогенной патологии<sup>1</sup> [9].

В последние годы наряду с разработкой новых фармакологических подходов и схем лечения внутренних болезней (в частности, ХОБЛ и АГ) существенное внимание уделяется изучению немедикаментозных методов лечения и коррекции возникающего при ХОБЛ системного воспаления. Наиболее перспективными методами в настоящее время является лазерная и ультразвуковая терапия<sup>2</sup> [9].

В многочисленных исследованиях, посвященных оценке эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) у пациентов с различными патологиями, отмечаются его анальгетическое и противовоспалительное действие, улучшение гемодинамики и гипокоагуляционный сдвиг в свертывающем звене гемостаза, улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции, активация антиоксидантной системы и повышение устойчивости мембран к продуктам перекисного окисления липидов, коррекция клеточного и гуморального звеньев иммунитета, интенсификация окислительно-восстановительных процессов, а также нормализация обменных и регенераторных процессов. Эти эффекты лазерного излучения делают особенно перспективным его применение у больных ХОБЛ<sup>3</sup>.

Особенности ультразвуковой терапии связаны с сочетанным влиянием на легочную ткань механического, теплового и физико-химического факторов воздействия ультразвука, вызывающих основные клинические эффекты – бронхолитический, противовоспалительный, обезболивающий, спазмолитический, десенсибилизирующий, метаболический, дефибрирующий, бактерицидный, улучшение регенерации [11, 12].

Наличие данных факторов и эффектов при воздействии ультразвука оказывает положительное влияние на разжижение и выведение мокроты. Также при воздействии ультразвука уменьшаются признаки воспаления, фиброза и гиперпродукции мокроты в бронхах, бронхообструкции, что в целом оказывает положительное влияние на течение бронхообструктивных заболеваний легких [13, 14].

Совместное применение ультразвука и НИЛИ приводит к значительному усилению клинического эффекта. Параметры воздействия данных факторов

соответствуют таковым при традиционном применении, причем вначале проводится сеанс ультразвуковой терапии, что увеличивает местную микроциркуляцию и потенцирует последующее лазерное воздействие [15]. Благодаря этому ожидается значительное улучшение функции внешнего дыхания (ФВД), снижение активности системного воспаления и, как следствие, более выраженная нормализация системного АД на фоне базисной терапии ХОБЛ и АГ.

Целью исследования явилось изучение эффективности лечения больных ХОБЛ с сопутствующей АГ путем сочетанного применения лазерно-ультразвуковой терапии (ЛУЗТ) для коррекции системного и местного воспаления слизистой стенки бронхов, улучшения выведения мокроты.

## Материалы и методы

В проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование были включены пациенты ( $n = 72$ ), госпитализированные в пульмонологическое отделение Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница № 20» по поводу обострения ХОБЛ. Включенные в исследование были разделены на 2 группы: основную (1-ю) составили лица ( $n = 32$ : 22 мужчины и 10 женщин) в возрасте от 39 до 68 лет, 2-ю (контрольную) ( $n = 36$ : 25 мужчин и 11 женщин) – от 37 до 70 лет.

Выбыли из исследования лица ( $n = 4$ ), не прошедшие полный курс ЛУЗТ. Таким образом, завершили исследование 68 пациентов.

Все больные соответствовали критериям включения и исключения. Критерии включения в исследование:

- возраст – не моложе 37 лет;
- индекс курения  $\geq 10$  пачко-лет;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) –  $30\% \leq ОФВ_1 \leq 80\%$ ;
- отношение показателей  $ОФВ_1$  и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) –  $\leq 70\%$ ;
- АГ I–II степени.

Критерии исключения:

- АГ III стадии и / или III степени (риск IV);
- бронхиальная астма;
- хроническая сердечная недостаточность > I стадии (по классификации В.Х.Василенко, Н.Д.Стражеско, Г.Ф.Ланга);
- пневмония;
- туберкулез;
- жизнеугрожающие аритмии;
- кровохарканье;
- возраст старше 70 лет.

<sup>1</sup> Овчаренко С.И. ХОБЛ + ССЗ: случайное совпадение или закономерное сочетание. В кн.: XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса. М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство»; 2013: 65.

<sup>2</sup> Патент РФ № 2609274 / 01.02.2017. Бюл. № 4. Титова Л.А., Никитин А.В., Никитин В.А., Васильева Л.В., Попов А.В., Лепухова О.А. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких.

<sup>3</sup> Никитин А.В., Пышнограева Л.В. Эффективность применения лазерной терапии для лечения обострения хронической обструктивной болезни легких у больных ишемической болезнью сердца. В кн.: Материалы XXXI Международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». Харьков; 2009: 56–57.

В дополнение к медикаментозной терапии пациенты 1-й (основной) группы получали комплексное воздействие в 1 день ультразвуком и лазером инфракрасного спектра (ЛУЗТ) в течение 10 дней подряд, кроме воскресенья. Пациенты контрольной группы получали только медикаментозную терапию.

Медикаментозное лечение назначалось в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского респираторного общества [16]. Все больные получали через небулайзер комбинацию короткодействующих бронходилататоров фенотерола и ипратропия бромид и суспензию будесонида. В связи с увеличением объема и степени гнойности мокроты и повышением уровня СРБ  $> 10$  мг / мл пациентам 1-й ( $n = 25$ ) и 2-й ( $n = 28$ ) групп назначалась антибактериальная терапия амоксициллином / клавуланатом или левофлоксацином. Показания к кислородотерапии у включенных в исследование отсутствовали. Для лечения АГ всем больным проводилась комбинированная терапия. Использовались препараты групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сартанов, блокаторов медленных кальциевых каналов, диуретиков. Вид и объем терапии определялись антигипертензивным лечением до включения в исследование и степенью АГ.

ЛУЗТ проводилась с помощью физиотерапевтического портативного аппарата «Бином®-Физио», при этом сначала осуществлялась ультразвуковая терапия на грудную клетку на 2 паравerteбральных поля слева и справа по 2 мин на каждую (рис. 1). Частота колебаний составила 880 кГц, интенсивность – 0,4 Вт / см<sup>2</sup>; режим – непрерывный или импульсный, способ – контактный.

Воздействие НИЛИ инфракрасного спектра осуществлялось по 5 полям (рис. 2).

На каждое поле воздействие осуществлялось по 2 мин в следующем режиме: импульсная мощность – 50 Вт; частота следования импульсов – 1-я процедура – 80 Гц; 2-я – 500 Гц; 3-я – 1 500 Гц; 4-я – 3 000 Гц; остальные процедуры – 5 000 Гц.

Для уменьшения нагрузки на пациента и общей продолжительности процедуры при сочетании 2 методов лечения было уменьшено количество точек воздействия по сравнению с общепринятыми методиками. Общая длительность процедуры не превышала 10 мин.

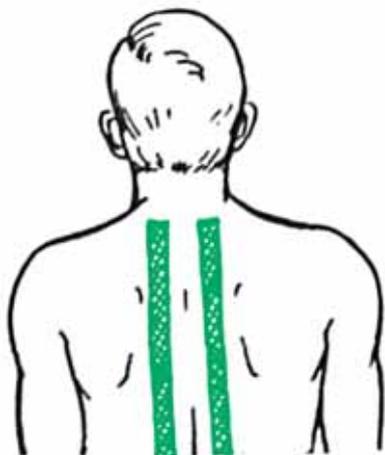


Рис. 1. Поля воздействия при ультразвуковой терапии  
Figure 1. Areas of laser exposure during laser and ultrasonic therapy

Через 3 мес. пациентам проводился повторный курс ЛУЗТ.

Комплексное клинико-лабораторное обследование проводилось при поступлении в стационар (на 1–2-й день), на 10–12-е сутки и через 6 мес. после выписки из стационара. Исследование цитокинового профиля проводилось дважды – при поступлении и через 6 мес.

Для оценки эффективности способа лечения использовались следующие методы:

- общеклиническое исследование (данные объективного осмотра и обследования);
- исследование ФВД при помощи компьютерной флоуметрии с расчетом объемных и скоростных показателей;
- пробы с бронхолитическим препаратом и измерение пиковой скорости форсированного выдоха (ПСВ) с помощью пикфлоуметра;
- суточное мониторирование АД (СМАД);
- лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование мокроты с определением ее количества);
- исследование цитокинового профиля.

Выраженность основных клинических симптомов ХОБЛ (одышки, кашля, мокроты, наличия хрипов, слабости) оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), степень выраженности одышки и ее влияние на повседневную активность – по шкале субъективной оценки физической нагрузки (шкала *Borg*) и модифицированной шкале одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*).

С целью определения степени влияния ХОБЛ на жизнь пациента всем больным проводился оценочный тест по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*).

Физическая активность изучалась на основании 6-минутного шагового теста, качество сна – на основании соответствующих вопросов CAT.

В обеих группах регистрировались значительные изменения бронхиальной проходимости. Отмечено равноценное снижение исходных показателей – жизненной емкости легких (ЖЕЛ), ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартных статистических методов и пакета программ *Statgraphics Plus 5.1*.

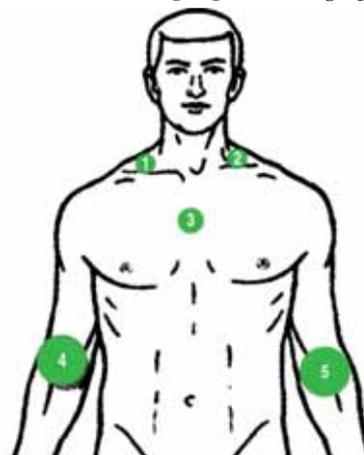


Рис. 2. Поля воздействия при низкоинтенсивном лазерном излучении  
Примечание: 1 – поле Кренига справа; 2 – поле Кренига слева; 3 – по срединной линии в области средней трети грудины; 4 – правая кубитальная ямка; 5 – левая кубитальная ямка.  
Figure 2. Areas of low-level laser exposure  
Notes. 1, the right Krenig's area; 2, the left Krenig's area; 3, the middle part of the sternum at the midline; 4, the right cubital fossa; 5, the left cubital fossa.

Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде  $\mu \pm \sigma$ , где  $\mu$  – выборочное среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка (W). При асимметричном распределении признака данные представлены в виде  $m$  (X; Y), где  $m$  – медиана, X – 25-й процентиль, Y – 75-й процентиль. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (для признаков с нормальным распределением) и U-теста Манна–Уитни (для признаков с асимметричным распределением). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При изучении динамики клинических показателей у больных ХОБЛ обеих групп в результате проведенного лечения показано снижение частоты клинических симптомов – уменьшение числа эпизодов кашля (рис. 3), улучшение отделения мокроты к 5–6-му дню и уменьшение ее количества к концу курса лечения (табл. 1), что было статистически значимо и более выражено у пациентов контрольной группы.

Выраженность одышки по шкалам *Borg* и *mMRC* статистически значимо уменьшилась у пациентов обеих сравниваемых групп. При этом в 1-й группе изменения были более выраженными и статистически значимыми (табл. 2).

После лечения у больных 1-й группы показатель САТ снизился с 20,7 до 14,3 балла (рис. 4), что характеризует умеренное влияние заболевания на жизнь пациента ( $p < 0,05$ ). С 21,2 до 18,5 балла ( $p > 0,05$ ) изменился показатель САТ и во 2-й группе, но незначительно, оставшись на границе значений умеренного и сильного влияния на жизнь пациента.

При анализе клинических симптомов у больных 1-й группы, получавших курс ЛУЗТ, отмечалось уменьшение кашля через  $2,8 \pm 0,3$  дня ( $p < 0,05$ ), повышение физической активности через  $5,20 \pm 0,16$  дня ( $p < 0,01$ ), нормализация сна – через  $5,2 \pm 0,5$  дня ( $p < 0,05$ ).

У больных 2-й группы выраженность одышки и кашля также уменьшалась, однако время регрес-

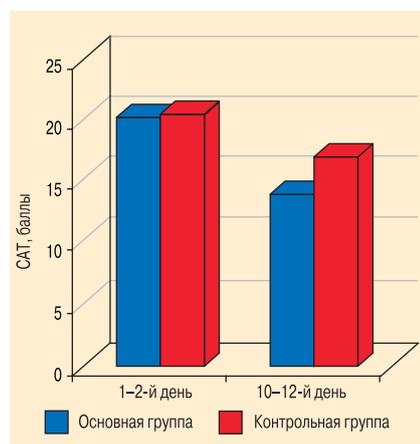


Рис. 3. Динамика симптомов по шкале САТ (средние значения) у больных хронической обструктивной болезнью легких  
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САТ (COPD Assessment Test) – тест по оценке выраженности симптомов ХОБЛ  
Figure 4. The average cough scoring

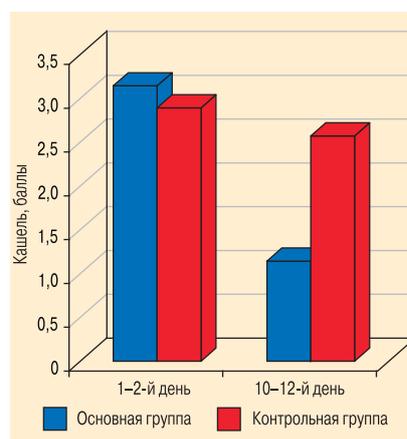


Рис. 4. Оценка кашля; баллы (средние значения)  
Figure 3. Average change in symptoms of COPD according to CAT test

Таблица 1  
Динамика количества выделяемой за 1 сутки мокроты у пациентов изучаемых групп под влиянием различных методов лечения

Table 1  
Change in daily sputum volume in the patient groups under different therapies

Количество мокроты за 1 сутки, мл	Больные ХОБЛ (n = 68)		Вероятность ошибки (p)
	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 36)	
1–2-й день	10,6 ± 1,3	10,3 ± 1,1	> 0,05
5–6-й день	26,4 ± 2,2*	17,1 ± 1,9*	< 0,05
10–12-й день	2,3 ± 0,5**	5,4 ± 0,3**	< 0,05
Через 6 мес.	3,8 ± 0,3***	6,5 ± 0,4***	< 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; \* –  $p < 0,05$ ; вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями внутри группы на 1–2-й и 5–6-й дни; \*\* –  $p < 0,05$ ; вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями внутри группы на 1–2-й и 10–12-й дни; \*\*\* –  $p < 0,05$ ; вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями внутри группы на 1–2-й день и через 6 мес.; p – вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями у больных 1-й и 2-й групп.

Notes. \*,  $p < 0,05$  is intra-group statistically significant difference from the baseline to the 6<sup>th</sup> day of the treatment; \*\*,  $p < 0,05$  is intra-group statistically significant difference from the baseline to the 12<sup>th</sup> day of the treatment; \*\*\*,  $p < 0,05$  is intra-group statistically significant difference from the baseline to the 6 months of the treatment; p, the between-group statistically significant difference.

Таблица 2  
Динамика одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких по шкалам Borg и mMRC

Table 2  
Change in dyspnea in patients with COPD according to Borg's and MRC scales

Шкала	До лечения		После курса лечения		p
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
Borg	3,12 ± 0,56	3,00 ± 0,07	1,83 ± 0,58*	2,19 ± 0,07*	< 0,05
mMRC	2,31 ± 0,11	2,20 ± 0,07	1,37 ± 0,05*	1,97 ± 0,06*	

Примечание: шкала *Borg* – шкала субъективной оценки физической нагрузки; *mMRC* (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; \* –  $p < 0,05$ ; вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями внутри группы до и после лечения; p – вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями у больных 1-й и 2-й групп после лечения.

Note. \*,  $p < 0,05$  is intra-group statistically significant difference from the baseline to the end of the treatment; p, the between-group statistically significant difference.

сии симптомов затягивалось на 5–7 дней. Физическая активность повышалась к концу курса лечения, сон не нормализовался более чем у 50 % пациентов.

Итак, включение ЛУЗТ в стандартный комплекс лечебных мероприятий у больных ХОБЛ приводит к более выраженной регрессии симптомов и более ранней положительной динамике по сравнению

с традиционной медикаментозной терапией. Также по сравнению с медикаментозной терапией при применении комбинированной ЛУЗТ показано достоверное улучшение ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПОС, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ). Данные представлены в табл. 3.

При оценке данных СМАД отмечено статистически значимое снижение суточного систолического

**Таблица 3**  
**Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких**  
**Table 3**  
**Change in lung function in patients with COPD according to Borg's and MRC scales**

Показатель ФВД, %		Больные ХОБЛ (n = 68)		Вероятность ошибки (p)
		1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 36)	
ЖЕЛ	1–2-й день	63,81 (60,24; 65,0)	63,13 (59,23; 66,71)	> 0,05
	10–12-й день	69,63 (67,18; 71,15)*	67,41 (65,14; 69,16)*	> 0,05
	Через 6 мес.	66,64 (64,24; 69,14)**	64,63 (61,34; 67,12)	> 0,05
ФЖЕЛ	1–2-й день	64,21 (62,18; 66,15)	64,78 (62,31; 66,8)	> 0,05
	10–12-й день	70,11 (68,81; 72,04)*	67,81 (65,31; 69,19)*	< 0,05
	Через 6 мес.	68,81 (65,31; 70,19)**	65,11 (62,81; 67,04)	< 0,05
ОФВ <sub>1</sub>	1–2-й день	57,15 ± 2,11	56,28 ± 2,03	> 0,05
	10–12-й день	68,50 ± 1,87*	63,40 ± 2,35*	< 0,05
	Через 6 мес.	65,40 ± 2,21**	59,50 ± 2,84**	< 0,05
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	1–2-й день	61,11 (58,21; 66,18)	62,08 (60,16; 65,13)	> 0,05
	10–12-й день	69,31 (68,28; 70,18)*	66,13 (65,17; 67,18)*	< 0,05
	Через 6 мес.	67,13 (66,17; 71,18)**	64,31 (62,28; 65,18)**	< 0,05
ПСВ	1–2-й день	54,25 ± 3,95	55,3 ± 3,44	> 0,05
	10–12-й день	67,71 ± 2,48*	62,81 ± 1,78*	< 0,05
	Через 6 мес.	64,81 ± 2,03**	59,71 ± 1,63**	< 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; \* – p < 0,05; вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями внутри группы на 1–2-й и 10–12-й дни; \*\* – p < 0,05; вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями внутри группы на 1–2-й день и через 6 мес.; показатели внутри группы, не отмеченные звездочками, не имеют статистически значимых различий в разные сроки наблюдения (p > 0,05); p – вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями у больных 1-й и 2-й групп.

Note. \*, p < 0.05 is intra-group statistically significant difference from the baseline to the 12<sup>th</sup> day of the treatment; \*\*, p < 0.05 is intra-group statistically significant difference from the baseline to the 6 months of the treatment. Parameters without a gear did not changed significantly at any points of the study (p > 0.05); p, the between-group statistically significant difference.

**Таблица 4**  
**Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией**  
**Table 4**  
**Daily blood pressure monitoring in patients with comorbidity of COPD and hypertension**

Показатели АД, мм рт. ст.		Больные ХОБЛ (n = 68)		Вероятность ошибки (p)
		1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 36)	
САД <sub>c</sub>	До лечения	160,64 ± 5,93	158,98 ± 9,40	> 0,05
	После лечения	131,87 ± 4,12*	135,86 ± 4,51*	< 0,05
ДАД <sub>c</sub>	До лечения	97,21 ± 5,74	98,50 ± 6,60	> 0,05
	После лечения	81,64 ± 2,99*	85,48 ± 4,16*	< 0,05
САД <sub>д</sub>	До лечения	168,18 ± 6,71	169,03 ± 8,84	> 0,05
	После лечения	134,91 ± 3,53*	136,69 ± 5,65*	> 0,05
ДАД <sub>д</sub>	До лечения	102,23 ± 6,39	103,66 ± 8,04	> 0,05
	После лечения	85,32 ± 3,66*	87,68 ± 3,31*	> 0,05
САД <sub>н</sub>	До лечения	138,05 ± 7,67	138,46 ± 7,99	> 0,05
	После лечения	119,53 ± 7,52*	125,83 ± 5,67*	< 0,05
ДАД <sub>н</sub>	До лечения	85,50 ± 7,55	86,57 ± 5,55	> 0,05
	После лечения	72,93 ± 6,88*	75,78 ± 3,17*	< 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; САД<sub>c</sub>, САД<sub>д</sub>, САД<sub>н</sub> – систолическое (суточное, дневное, ночное), ДАД<sub>c</sub>, ДАД<sub>д</sub>, ДАД<sub>н</sub> – диастолическое (суточное, дневное, ночное) артериальное давление соответственно; \* – p < 0,05; вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями внутри группы до и после лечения.

Note. \*, p < 0.05 is intra-group statistically significant difference from the baseline to the end of the treatment.

(САД<sub>с</sub>) и диастолического (ДАД<sub>с</sub>) АД на фоне снижения дневных и ночных показателей (САД<sub>д</sub>, ДАД<sub>д</sub> и САД<sub>н</sub>, ДАД<sub>н</sub> соответственно) в обеих изучаемых группах по сравнению с исходными данными. При сравнении групп между собой в 1-й отмечены более значимые изменения САД<sub>с</sub>, ДАД<sub>с</sub> и САД<sub>н</sub>, ДАД<sub>н</sub>. Статистически значимых различий САД<sub>д</sub> и ДАД<sub>д</sub> в изучаемых группах не наблюдалось (табл. 4).

При исследовании цитокинов в сыворотке крови до лечения обнаружено достоверное увеличение провоспалительных (IL-8 и TNF-α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с таковыми у здоровых лиц, у которых выявлены следующие показатели: IL-4 – 1,4 (1,1; 1,6) нг / мл; IL-8 – 2,1 (1,5; 2,3) нг / мл; TNF-α – 0,7 (0,09; 1,2) нг / мг. После лечения в изучаемых группах наблюдалось достоверное снижение всех системных биомаркеров (IL-4, IL-8 и TNF-α), достоверно более выраженное у пациентов 1-й группы, получавших курс ЛУЗТ (табл. 5).

По мере улучшения состояния на фоне лечения у больных уменьшалась потребность в использовании короткодействующих бронхолитических препаратов, что позволило уменьшить разовые и суточные дозы и свидетельствует о более высокой эффективности предложенного способа лечения (рис. 5).

ЛУЗТ хорошо переносилась больными ХОБЛ. Нежелательные явления не отмечены.

По результатам данного исследования продемонстрировано, что включение ЛУЗТ в комплексное лечение больных ХОБЛ позволяет повысить эффективность лечения обострений и улучшить отдаленные результаты (через 6 мес.).

**Таблица 5**  
**Динамика содержания системных биомаркеров у больных хронической обструктивной болезнью легких в изучаемых группах**  
**Table 5**  
**Biomarkers of systemic inflammation in patients with COPD**

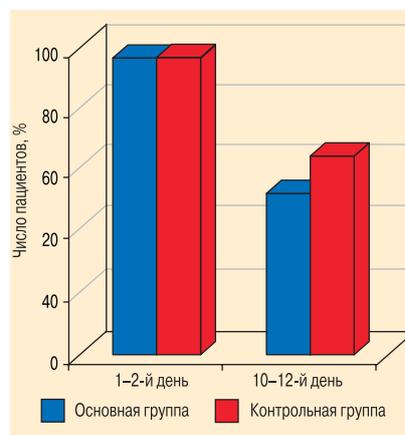
Показатель, пг / мл	Больные ХОБЛ (n = 68)		Вероятность ошибки (p)	
	1-я группа	2-я группа		
	(n = 32)	(n = 36)		
IL-4	Исходно	3,8 (3,5; 4,3)	3,6 (3,4; 4,5)	> 0,05
	Через 6 мес.	1,94* (1,87; 2,21)	3,2 (3,0; 3,5)	< 0,05
IL-8	Исходно	12,4 (10,8; 12,8)	11,8 (10,3; 12,8)	> 0,05
	Через 6 мес.	9,5* (9,4; 10,0)	10,4 (9,8; 11,2)	< 0,05
TNF-α	Исходно	30,4 (25,9; 34,5)	27,8 (24,5; 30,7)	> 0,05
	Через 6 мес.	16,5* (16,0; 16,9)	24,3* (23,7; 25,2)	< 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; \* – p < 0,05; вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между показателями внутри группы на 1–2-й день и через 6 мес. Показатели внутри группы, не отмеченные звездочками, не имеют статистически значимых различий в разные сроки наблюдения (p > 0,05).  
Notes. \*, p < 0.05 is intra-group statistically significant difference from the baseline to the 6 months of the treatment. Parameters without a gear did not changed significantly at any points of the study (p > 0.05).

Положительные эффекты ЛУЗТ можно объяснить следующим: при заболеваниях органов дыхания ЛУЗТ оказывает противовоспалительное, репаративное действие, бронхолитический эффект, улучшает микроциркуляцию в зоне поражения. Противовоспалительное действие лазерного излучения реализуется за счет изменения уровня простагландинов, выравнивания осмотического давления, снижения отека тканей, уменьшения интерстициального отека и длительности фаз воспаления. Репаративное действие реализуется за счет стимуляции метаболизма клеток, усиления пролиферации фибробластов, синтеза белка и коллагена, повышения степени утилизации кислорода тканям, накопления аденозинтрифосфорной кислоты, активизации биосинтетических, окислительно-восстановительных процессов и основных ферментативных систем. Улучшение микроциркуляции в зоне поражения происходит вследствие раскрытия новых капиллярных и артериальных сосудов, ускорения внутрисосудистого кровотока, активации противосвертывающей и фибринолитической системы крови [12–15].

В работах В.А.Бадтиева (1996) доказано, что одним из основных механизмов гипотензивного эффекта НИЛИ является его симпатолитическое действие. При воздействии на область паравerteбральных симпатических ганглиев при АГ зарегистрировано увеличение ацетилхолина в терминальных отделах аксонов, что увеличивает парасимпатическое влияние; отмечено также снижение чувствительности адренорецепторов сосудов к катехоламинам<sup>4</sup>. При проведении настоящего исследования воздействие на паравerteбральные ганглии производилось с помощью ультразвука, что показало хорошую эффективность, и, видимо, имеет схожие механизмы действия.

Также гипотензивный эффект ЛУЗТ можно объяснить устранением дисбаланса основных гормональных систем (симптоадреналовой, РААС, каликреин-кининовой, эндотелиновой и т. п.), улучшением микроциркуляции в органах и тканях, снижением уровня системного и местного воспаления в бронхах, выраженности эндотелиальной дисфункции [4–6, 8, 11].



**Рис. 5.** Число пациентов, у которых применялись короткодействующие бронхолитические препараты в разные сроки лечения; %  
**Figure 5.** Percent of patients used short-acting bronchodilators during the treatment

<sup>4</sup> Бадтиева В.А. Лазерная терапия больных гипертонической болезнью с коронарной недостаточностью: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1996.

В многочисленных работах показана высокая эффективность НИЛИ при лечении заболеваний дыхательных путей, в т. ч. ХОБЛ [9–15, 17]. Также показана эффективность ЛУЗТ у больных ХОБЛ с сопутствующей АГ [11, 15, 17]. Доказано, что НИЛИ эффективно при лечении многих заболеваний как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими физиотерапевтическими факторами (массаж, рефлексотерапия, магнитолазерная и ЛУЗТ)<sup>2,3</sup> [12–15, 17]. Однако при этом данные о применении ЛУЗТ у больных ХОБЛ и ее влиянии на сопутствующую АГ практически отсутствуют.

## Заключение

Использование ЛУЗТ в комплексном лечении больных ХОБЛ позволяет достигнуть более выраженного клинического эффекта, увеличения количества отделяемой мокроты как при объективной оценке (количество отделяемой мокроты за 1 сутки), так и при субъективной оценке кашля и мокроты с помощью ВАШ. Данная методика позволяет добиться достоверных и более значимых улучшений ФВД. Снижается выраженность системного воспаления. После курса лечения отмечается более выраженная нормализация АД по данным СМАД по сравнению с базисной медикаментозной терапией. Отмечено также снижение потребности в короткодействующих бронхолитических препаратах.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

1. Белевский А.С., ред. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2014 г. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2015. Доступно на: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD\\_Report\\_Russian\\_2014.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf)
2. World Health Organization. The world health report 2000. Geneva: World Health Organization; 2000. Available at: [https://www.who.int/whr/2000/en/whr00\\_en.pdf?ua=1](https://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf?ua=1)
3. Чучалин А.Г., ред. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2008.
4. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007; (2): 104–116.
5. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. М.: Анахарсис; 2005.
6. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Федорова И.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клинико-патогенетические параллели и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 14 (6): 62–68.
7. Авдеев С.Н., Гусева Н.А., Нуралиева Г.С. Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 466–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472.

8. Шаврин А.П., Головской Б.В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления. *Цитокины и воспаление*. 2006; 5 (4): 10–12.
9. Нарышкина С.В., Павленко В.И. Эффективность немедикаментозного лечения в комплексной программе реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких на стационарном этапе. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010; (3): 84–87. Доступно на: [http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/dmj/2010/201003/201003\\_23.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/dmj/2010/201003/201003_23.pdf)
10. Герасименко М.Ю., Гейниц А.В., ред. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации. М.; 2015. Доступно на: [http://www.nmicrk.ru/upload/pdf/klinik\\_recomendations/2kr.pdf](http://www.nmicrk.ru/upload/pdf/klinik_recomendations/2kr.pdf)
11. Карпухина Е.П., Никитин А.В., Попова Д.О. Низкоинтенсивная лазерная терапия в комплексном лечении больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; XIX (2): 366–368. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/nizkointensivnaya-lazernaya-terapiya-v-kompleksnom-lechenii-bolnyh-s-hronicheskoj-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-v-sochetanii-s>
12. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2009.
13. Илларионов В.Е., Симоненко В.Б. Современные методы физиотерапии: Руководство для врачей общей практики (семейных врачей). М.: Медицина; 2007.
14. Улащик В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. Минск: Книжный Дом, 2008: 493–496.
15. Никитин А.В., Есауленко И.Э., Васильева Л.В. Лазеротерапия: монография. Воронеж: Научная книга; 2014: 122–123.
16. 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.
17. Овсянникова М.С., Васильева Л.В., Черницын И.М. Лазерная биофотометрия в диагностике и лечении хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2012; 11 (3): 611–614.

Поступила 10.05.2018

## References

1. Belevskiy A.S., ed. [Global Strategy on Diagnosis, Treatment and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2014)]. Translated from English. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2015. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD\\_Report\\_Russian\\_2014.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf) (in Russian).
2. World Health Organization. The world health report 2000. Geneva: World Health Organization; 2000. Available at: [https://www.who.int/whr/2000/en/whr00\\_en.pdf?ua=1](https://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf?ua=1)
3. Chuchalin A.G., ed. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. Moscow: Atmosfera; 2008.
4. Avdeev S.N. [Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disorder]. *Pul'monologiya*. 2007; (2): 104–116. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472 (in Russian).
5. Zadionchenko V.C., Pogonchenkova I.V., Adasheva T.V. [Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. Moscow: Anaharsis; 2005 (in Russian).

6. Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Fedorova I.V. et al. [Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical and pathophysiological parallels and therapeutic approaches]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2009; 14 (6): 62–68 (in Russian).
7. Avdeev S.N., Guseva N.A., Nuralieva G.S. [Efficacy of high frequency chest wall oscillation method in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 466–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472 (in Russian).
8. Shavrin A.P., Golovskoy B.V. [A relationship between inflammatory biomarkers and severity of hypertension]. *Citokiny i vospalenie*. 2006; 5 (4): 10–12 (in Russian).
9. Naryshkina S.V., Pavlenko V.I. [Efficacy of non-pharmacological treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease as a part of in-hospital rehabilitation programmes]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2010; (3): 84–87. Available at: [http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/dmj/2010/201003/201003\\_23.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/dmj/2010/201003/201003_23.pdf) (in Russian).
10. Gerasimenko M.Yu., Geynic A.V., eds. [Laser Therapy as a Part of Therapeutic and Rehabilitation Programmes: Clinical Guidelines]. Moscow; 2015. Available at: [http://www.nmicrk.ru/upload/pdf/klinik\\_recomendations/2kr.pdf](http://www.nmicrk.ru/upload/pdf/klinik_recomendations/2kr.pdf) (in Russian).
11. Karpuhina E.P., Nikitin A.V., Popova D.O. [Low-level laser therapy in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012; XIX (2): 366–368. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nizkointensivnaya-lazernaya-terapiya-v-kompleksnom-lechenii-bolnyh-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-v-sochetanii-s> (in Russian).
12. Ushakov A.A. [Practical Physiology]. The 2<sup>nd</sup> Edition Updated. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2009 (in Russian).
13. Illarionov V.E., Simonenko V.B. [Current Methods of Nonpharmacological Therapy. A Handbook for General Practitioners and Family Physicians]. Moscow: Meditsina; 2007 (in Russian).
14. Ulashchik V.S. [Non-pharmacological Therapy. Universal Medical Encyclopaedia]. Minsk: Knizhnyy Dom, 2008: 493–496 (in Russian).
15. Nikitin A.V., Esaulenko I.Eh., Vasil'eva L.V. [Therapy with Laser. A Monograph]. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2014: 122–123 (in Russian).
16. 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).
17. Ovsyannikova M.S., Vasil'eva L.V., Chernicin I.M. [Laser biophotometry for diagnosis and treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and hypertension]. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh*. 2012; 11 (3): 611–614 (in Russian).

Received May 10, 2018

# Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне отказа от табакокурения: фокус – на оптимизацию поддерживающей терапии

И.Д.Пелевина<sup>1</sup>, Н.Л.Шапорова<sup>2</sup>, О.В.Дудина<sup>2</sup>, В.Н.Яблонская<sup>2</sup>, О.А.Лазовская<sup>2</sup>

1 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 54»: 195197, Санкт-Петербург, ул. Васенко, 9;  
2 – 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

**Пелевина Ирина Дмитриевна** – врач-пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 54»; тел.: (812) 417-33-70; e-mail: idpelevina@mail.ru

**Шапорова Наталия Леонидовна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: shapnl@mail.ru

**Дудина Ольга Владимировна** – к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

**Яблонская Вера Николаевна** – к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

**Лазовская Ольга Александровна** – ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

## Резюме

Табакокурение (ТК) является основным модифицируемым фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). При отказе от ТК в 1-ю неделю происходит усиление бронхообструктивного синдрома, что может являться одной из причин возобновления курения. **Материалы и методы.** На базе кабинета по отказу от ТК Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 54» в условиях реальной амбулаторной практики проходили обучение пациенты с ХОБЛ ( $n = 41$ ). Наблюдение осуществлялось в амбулаторных условиях через 3 и 9 мес. от начала исследования. Отказ от ТК осуществлялся при использовании варениклина на фоне адекватной физической активности, рационального питания и подбора бронхолитической терапии ХОБЛ; при этом одной из задач являлось снижение дозы и отмена терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). **Результаты.** По данным исследования продемонстрированы эффективность адекватной базисной терапии бронходилататорами длительного действия на фоне отказа от ТК у пациентов с ХОБЛ и возможность снижения дозы или полной отмены иГКС. При этом отмечена стабилизация респираторного статуса и гемодинамических показателей. Подтверждена эффективность применения длительно действующего  $\beta_2$ -агониста (ДДБА) индакатерола, а также двойной комбинации индакатерола и длительно действующих антихолинергических препаратов (гликопирроний или тиотропий) как основы базисной терапии у пациентов с ХОБЛ в период отказа от ТК. **Заключение.** Продемонстрирована возможность более быстрого достоверного снижения дозы или полной отмены терапии иГКС у пациентов, получавших индакатерол в период отказа от ТК, по сравнению с лицами, принимавшими другой ДДБА – формотерол. Показано преимущество применения индакатерола, особенно в сочетании с гликопирронием.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, отказ от курения, длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты, индакатерол, гликопирроний, тиотропий, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Пелевина И.Д., Шапорова Н.Л., Дудина О.В., Яблонская В.Н., Лазовская О.А. Особенности ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне отказа от табакокурения: фокус – на оптимизацию поддерживающей терапии. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 52–60. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-52-60

# Management of chronic obstructive pulmonary disease patients quitting smoking: optimization the basic therapy

Irina D. Pelevina<sup>1</sup>, Nataliya L. Shapорова<sup>2</sup>, Olga V. Dudina<sup>2</sup>, Vera N. Yablonskaya<sup>2</sup>, Olga A. Lazovskaya<sup>2</sup>

1 – Saint-Petersburg City State Outpatient Clinic No.54: ul. Vasenko 9, Saint-Petersburg, 195197, Russia;

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

## Author information

**Irina D. Pelevina**, pulmonologist, Saint-Petersburg City State Outpatient Clinic No.54; tel.: (812) 417-33-70; e-mail: idpelevina@mail.ru

**Nataliya L. Shapорова**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: shapnl@mail.ru

**Ol'ga V. Dudina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

**Vera N. Yablonskaya**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

**Ol'ga A. Lazovskaya**, Assistant Lecturer, Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

## Abstract

**The aim** of this study was to investigate effects of stepping down the dose of inhaled steroid (ICS) or ICS withdrawal in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treated with an adequate bronchodilating therapy and quitting smoking. **Methods.** The study was performed in real clinical settings. Patients with COPD ( $n = 41$ ) involved in educational smoking cessation program were followed for 9 months in outpatient settings. Smoking cessation program included varenicline, adequate physical activity, nutritional counseling and bronchodilating therapy; one of the aims of the treatment was ICS dose reduction or complete withdrawal of ICS. **Results.** Long-acting beta-2-agonist (LABA) indacaterol and dual bronchodilators (indacaterol/glycopyrronium or indacaterol/tiotropium) were effective in patients with COPD quitting tobacco smoking. ICS dose was reduced more quickly in patients treated with indacaterol or dual bronchodilators compared to those treated with formoterol. Quitting smoking was associated with improvement in CAT score and reduction in COPD exacerbation rate. **Conclusion.** Treatment with indacaterol or indacaterol/glycopyrronium combination was associated with more rapid and safe stepping down the dose of ICS or ICS withdrawal in COPD patients quitting tobacco smoking compared to those treated with formoterol.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, smoking cessation, long-acting anticholinergics, long-acting  $\beta_2$ -agonists, indacaterol, glycopyrronium, tiotropium, withdrawal of inhaled corticosteroids.

For citation: Pelevina I.D., Shaporova N.L., Dudina O.V., Yablonskaya V.N., Lazovskaya O.A. Management of chronic obstructive pulmonary disease patients quitting smoking: optimization the basic therapy. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 52–60 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-52-60

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) становится одной из ведущих причин растущего социально-экономического бремени хронических неинфекционных заболеваний, отражая тенденции роста заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в Российской Федерации смертность от ХОБЛ среди мужчин составляет 40,9 случая на 100 тыс. населения в год — это один из самых высоких показателей европейского региона [2].

Табакокурение (ТК) является основным модифицируемым фактором риска развития ХОБЛ. Согласно современному пониманию проблемы, указывается, что ХОБЛ развивается у 50 % потребителей табака [3]. Компоненты табачного дыма способствуют развитию повышенной реактивности бронхов. По результатам исследований показано, что курение — достоверный фактор риска развития гиперреактивности бронхов с зависимостью «доза-эффект», при этом тяжесть бронхиальной гиперреактивности нарастает с увеличением интенсивности курения, показателем которой служит индекс курения (ИК) [4].

Отказ от ТК, направленный на коррекцию основных звеньев патогенеза ХОБЛ, является не только основным модифицирующим фактором, но и профилактикой прогрессирования заболевания [1, 3]. При отказе от ТК в 1-ю неделю происходит усиление бронхообструктивного синдрома, что может стать одной из причин возобновления ТК\* [5, 6]. Выбор препарата для стартовой регулярной терапии ХОБЛ производится в зависимости от выраженности симптомов, при этом всем пациентам показаны бронхолитические препараты длительного действия — комбинация длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХП) и длительно действующего  $\beta_2$ -агониста (ДДБА) или один из этих препаратов в режиме монотерапии [7]. В настоящее время не подвергается сомнению приоритетное использование двойной бронходилатационной терапии для базисной терапии ХОБЛ [1, 7].

Индакатерол является эффективным и безопасным ДДБА для базисной терапии ХОБЛ с 24-часо-

вой продолжительностью действия и быстрым началом бронхолитического эффекта; его применение подкреплено обширной доказательной базой [8, 9]. По данным метаанализа 33 рандомизированных контролируемых исследований эффективности различных ДДБА (салметерол, формотерол, индакатерол, олодатерол, вилантерол и т. п.), наилучшие показатели в улучшении функции легких и снижении одышки у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения по сравнению с плацебо продемонстрированы при приеме индакатерола [10]. Однако вопросы его применения в виде монотерапии, а также в сочетании с ДДАХП (гликопирроний, тиотропий) для лечения ХОБЛ при отказе пациентов от ТК изучены недостаточно. В настоящее время роль и место ИГКС в терапии ХОБЛ пересматривается [7, 11], а вопросы целесообразности их использования и возможные схемы безопасной отмены обсуждаются [12–14].

Целью исследования явилось изучение возможности снижения дозы ИГКС или их полной отмены у пациентов с ХОБЛ при адекватной базисной терапии бронходилататорами длительного действия на фоне отказа от ТК в реальной клинической практике.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в течение 2013–2016 гг. на базе кабинета по отказу от ТК Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 54» в условиях реальной амбулаторной практики. После скринингового обследования в исследование были включены амбулаторные пациенты ( $n = 130$ ) в возрасте старше 40 лет с ХОБЛ II–IV степени, установленной согласно критериям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD), с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Все больные, подписавшие информированное согласие, соответствовали критериям включения и исключения. Критериями включения в исследование явились следующие:

- индекс курения (ИК) > 10 пачко-лет;

\* Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 2002/154. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака. М.; 2003.

- степень никотиновой зависимости > 4 баллов;
- ХОБЛ с нарушением бронхиальной проходимости II–IV степени по спирометрическим показателям согласно GOLD;
- фенотип ХОБЛ с частыми обострениями (лечебная группа D по GOLD, 2018);
- отсутствие отягощенного аллергологического анамнеза и наследственности по аллергологической патологии;
- отсутствие депрессии и тревоги;
- наличие сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия I–III стадии, ишемическая болезнь сердца).

В соответствии с терапией, назначенной в период отказа от ТК в условиях реальной амбулаторной практики, участники исследования были разделены на 3 группы: лица, составившие 1-ю группу ( $n = 19$ ), в качестве комплексной базисной терапии ХОБЛ получали индакатерол; пациенты 2-й группы ( $n = 2$ ) – формотерол; 3-ю группу (сравнения) составили лица ( $n = 10$ ) с исходно низкой мотивацией к отказу от ТК и низкой приверженностью лечению, которые не отказались от ТК и в качестве комплексной базисной терапии ХОБЛ получали формотерол. Завершил исследование согласно протоколу 41 пациент.

Клинико-демографическая характеристика пациентов в целом и по группам представлена в табл. 1.

Всем больным в рамках открытого сравнительного наблюдательного исследования в параллельных группах проводились следующие клинические и инструментальные обследования:

- анкетирование для определения статуса курения, никотиновой зависимости и мотивации к отказу от курения по разработанным опросникам;
- оценка статуса здоровья при помощи оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT);
- клинический и биохимический анализы крови на холестерин и С-реактивный белок (количествен-

- ным методом) в конце стабилизационного периода (через 3 мес. от начала исследования);
  - спирографическое исследование (*Spirovit SP-1 Shiller*, Швейцария), включающее определение показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) после бронхолитического теста с 400 мкг сальбутамола и индекса ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ;
  - электрокардиография.
- Дизайном исследования предполагались 3 периода наблюдения:
- вводный (2–4 нед.) – определение респираторного и кардиального статуса, беседы, направленные на усиление мотивации отказа от ТК;
  - 2-й (3 мес.) – установление партнерских отношений, обучение пациентов в школе по отказу от ТК, стабилизация респираторного статуса пациента (назначение тройной терапии: ДДБА + ДДАХП + иГКС), стабилизация гемодинамических показателей (коррекция гипотензивной терапии, соблюдение режима приема препаратов);
  - 3-й (6 мес.) – отказ от ТК с использованием варениклина на фоне адекватной физической активности, рационального питания и минимизация терапии ХОБЛ.

При оптимизации фармакотерапии ХОБЛ применялись рекомендации GOLD. Отмена иГКС проводилась в 2 режимах в зависимости от исходного респираторного статуса пациента, исходной дозы иГКС и / или наличия побочных эффектов действия иГКС (одномоментная или быстрая (7–10 дней), либо постепенное снижение иГКС на 50 % через 4–6 нед.).

Наблюдение осуществлялось в течение 12–15 консультаций (консультации, обследования – 3 визита, консультации по договоренности с пациентом для контроля над терапией – от 6 до 8 визитов, консультации по телефону – 3–4 раза). Интенсивность амбулаторного наблюдения за весь период исследо-

**Таблица 1**  
**Клинико-демографическая характеристика пациентов (M ± m)**  
**Table 1**  
**Clinical and demographic data of patients (M ± m)**

Показатель	Все обследуемые	Отказ от ТК			Без отказа от ТК			Различия между группами		
		1-я группа (получавшие индакатерол)	2-я группа (получавшие формотерол)	3-я группа (сравнения)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$			
		$n = 19$	$n = 12$	$n = 10$						
Пол, $n$ (%):										
• мужчины	27 (66)	15 (79)	7 (58)	5 (50)	–	–	–			
• женщины	14 (34)	4 (21)	5 (42)	5 (50)	–	–	–			
Возраст, годы	57,1 ± 8,2	61,2 ± 8,4	52,7 ± 5,9	54,5 ± 6,7	0,003	0,029	0,530			
Длительность заболевания, годы	9,2 ± 4,2	11,0 ± 4,5	7,6 ± 3,6	7,8 ± 3,1	0,027	0,032	0,880			
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	27,1 ± 3,9	27,2 ± 4,3	26,2 ± 3,3	27,8 ± 3,8	0,487	0,697	0,314			
САД, мм рт. ст.	162,1 ± 10,0	161,5 ± 10,0	162,5 ± 10,5	163,0 ± 10,3	0,809	0,722	0,912			
ДАД, мм рт. ст.	96,3 ± 15,0	98,4 ± 6,6	97,9 ± 5,8	90,5 ± 28,7	0,826	0,256	0,391			
ОФВ <sub>1исх.</sub> , л	1,75 ± 0,53	1,32 ± 0,55	2,10 ± 0,58	1,82 ± 0,45	0,001	0,021	0,032			
Исходная доза иГКС	604,8 ± 142,4	821,0 ± 88,1	466,6 ± 155,6	520,0 ± 193,2	0,01	0,01	0,49			

Примечание: ТК – табакокурение; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Таблица 2  
Оценка статуса курения у пациентов по группам ( $M \pm m$ )  
Table 2  
Smoking status of patients ( $M \pm m$ )

Показатель	Все обследуемые	Отказ от ТК		Без отказа от ТК	Различия между группами		
		1-я группа (получавшие индакатерол)	2-я группа (получавшие формотерол)	3-я группа (сравнения)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
		$n = 19$	$n = 12$	$n = 10$			
Число выкуриваемых сигарет в день	18,4 ± 5,0	19,6 ± 3,9	17,0 ± 7,2	17,3 ± 3,4	0,2630	0,2060	0,7370
ИК, пачко-лет	34,8 ± 11,2	41,0 ± 10,7	25,9 ± 8,0	33,6 ± 8,0	0,0001	0,0490	0,0380
Никотиновая зависимость, баллы	5,9 ± 0,8	5,8 ± 0,6	5,75 ± 0,9	6,1 ± 0,7	0,7880	0,4030	0,3470
Степень мотивации к отказу от курения (первоначальная), баллы	6,1 ± 0,8	6,3 ± 0,5	6,5 ± 0,6	5,1 ± 0,7	0,7800	0,0001	0,0001

Примечание: ТК – табакокурение; ИК – индекс курения.

вания (9 мес.) зависела от клинической необходимости.

Пациенты 2-й и 3-й групп были сопоставимы по возрасту, степени обструкции ХОБЛ и другим клиническим показателям, достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ); 1-ю группу исходно составили лица более старшего возраста с большим стажем ТК, однако у них отмечено более тяжелое течение заболевания, а используемая исходная доза иГКС была достоверно выше, чем в 2 других группах (см. табл. 1).

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартных пакетов прикладного профессионального статистического анализа данных (*SPSS 19 for Windows*). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы  $p$  (об отсутствии различий и влияний) принимался равным 0,05. Описательная статистика проводилась методом оценки среднего арифметического ( $M$ ) и средней ошибки среднего значения ( $m$ ). Для оценки межгрупповых различий применялись следующие методы: при сравнении 2 групп  $t$ -критерий Стьюдента и ранговый  $U$ -критерий Уилкоксона–Манна–Уитни; для сравнения парных (сопряженных) выборок (наблюдение больных в динамике) использовался парный  $t_d$ -критерий Стьюдента и парный  $U_d$ -критерий Уилкоксона.

У всех пациентов выявлена никотиновая зависимость  $> 5$  баллов ( $5,9 \pm 0,8$ ), при этом при отказе от ТК потребовалась медикаментозная коррекция (табл. 2) [5]. Стаж курения определялся числом лет ТК и выкуриваемых в день сигарет, затем проводился расчет ИК. Отобрать этих пациентов на участие в антисмокинг-программах позволила первоначальная мотивация к отказу от ТК. Оценка степени мотивации к отказу от ТК проводилась с помощью 2 простых вопросов; степень мотивации определялась суммой баллов по этим вопросам [5, 6].

## Результаты и обсуждение

Согласно дизайну исследования, подготовительный период с целью стабилизации респираторного статус

са пациентов продолжался 3 мес. Для удобства оценки изменения терапии рекомендованные для лечения препараты принимались раздельно. Больным предписывалось проводить ежедневный мониторинг пиковой скорости выдоха при помощи пикфлоуметрии, а также изменение артериального давления и пульса.

Необходимым условием уменьшения дозы и отмены иГКС являлось отсутствие отрицательной динамики в состоянии пациента (оценивались выраженность одышки, наличие и характер кашля, мокроты). Режимы снижения и отмены иГКС зависели от выраженности обструктивного синдрома, клинической симптоматики, исходной дозы иГКС.

Частота применения препаратов в схемах лечения пациентов 1-й группы ( $n = 19$ ) в период наблюдения приведена на рис. 1.

На рис. 1 продемонстрировано, что исходно все пациенты 1-й группы ( $n = 19$ ) получали терапию

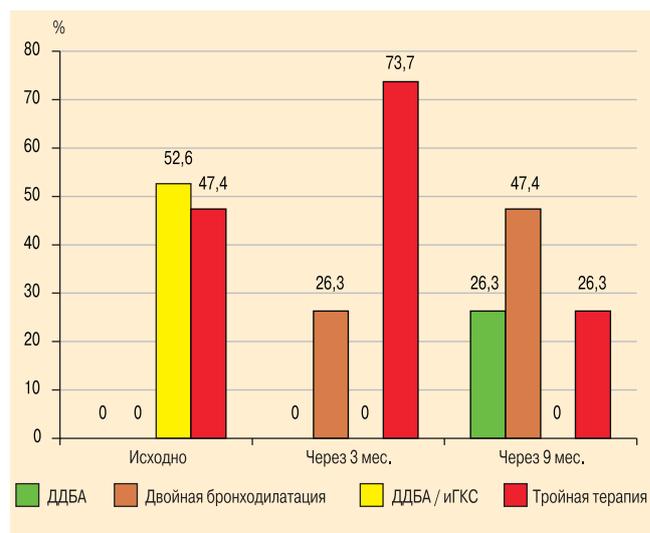


Рис. 1. Частота применения препаратов в схемах лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (1-я группа – лица, получавшие индакатерол)

Примечание: ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 1. Inhaled therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with indacaterol

ДДБА и иГКС – будесонид в средней дозе  $667,5 \pm 195,3$  мкг в сутки и формотерол  $20,4 \pm 6,2$  мкг в сутки ( $n = 16$ ) или флутиказон в дозе 1 000 мкг в сутки и салметерол в дозе 100 мкг в сутки ( $n = 3$ ).

Дополнительно к этой комбинации больные ( $n = 9$ ) принимали ДДАХП (тиотропия бромид 18 мкг в сутки или гликопиррония бромид 50 мкг в сутки).

В начале подготовительного 3-месячного периода все участники исследования были переведены на тройную терапию (получавшим иГКС + ДДБА добавлен тиотропия бромид или гликопиррония бромид). Через 3 мес. тройной терапии пациенты этой группы были переведены на терапию индакатеролом, доза которого зависела от степени нарушения бронхиальной проходимости – при тяжелой и крайне тяжелой степени обструкции и постоянной ежедневной потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА) она составляла  $> 4$  вдохов в сутки; индакатерол назначался в дозе 300 мкг в сутки ( $n = 5$ ); в остальных случаях ( $n = 14$ ) – 150 мкг в сутки.

Все пациенты были переведены на мометазон в эквивалентных дозах, учитывая преимущество однократного применения данного иГКС в реальной клинической практике.

При динамическом наблюдении показано следующее:

- больным ХОБЛ 1-й группы ( $n = 5$ ), показатель  $ОФВ_1$  у которых составлял  $> 50\%$  долж., возможно было отменить иГКС в течение 1-й недели наблюдения. Вместо лечения иГКС назначалась двойная бронходилатационная терапия – ДДБА ультрадлительного действия (индакатерол 150 мкг) и ДДАХП (гликопиррония бромид 50 мкг в сутки);
- на тройной терапии (ДДБА, ДДАХП, иГКС) остались 14 пациентов.

Через 6 мес. (к концу периода отказа от ТК) в базисную терапию ХОБЛ оказалось возможным внести следующие изменения:

- отмена иГКС ( $n = 9$ ) – больные стали получать двойную бронходилатационную терапию ДДБА и ДДАХП (индакатерол 150 мкг в сутки и гликопиррония бромид 50 мкг в сутки);
- переход на монотерапию ДДБА (индакатерол в дозе 150 мкг в сутки) ( $n = 5$ );

- продолжение тройной терапии у лиц с тяжелой и крайне тяжелой степенью обструкции ( $ОФВ_1 < 50\%$ ) и частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе ( $n = 5$ ), при этом доза иГКС была снижена в 2 раза с 1 600 мкг до 800 мкг по будесониду ( $n = 2$ ) либо оставалась неизменной (800 мкг по будесониду) ( $n = 3$ ); доза ДДБА (индакатерол 300 мкг в сутки) осталась прежней в 5 случаях.

Лечение, которое получали пациенты 2-й группы ( $n = 12$ ) в период наблюдения, проиллюстрировано на рис. 2.

Первоначально пациенты 2-й группы получали ДДБА + иГКС (будесонид в средней дозе  $466,6 \pm 155,6$  мкг в сутки и формотерол в средней дозе  $18,0 \pm 0,6$  мкг в сутки). Дополнительно ( $n = 4$ ) назначался ДДАХП (тиотропия бромид 18 мкг в сутки).

В подготовительный период все пациенты получали тройную терапию ДДБА, ДДАХП, иГКС. Дозы иГКС и ДДБА оставались прежними. В качестве ДДАХП назначался тиотропия бромид или гликопиррония бромид.

В отсутствие влияния табачного дыма на состояние больных ХОБЛ и при стабилизации респираторного статуса в конце 9-месячного периода из 12 пациентов оказалось возможным отменить иГКС у 10. При этом:

- доза иГКС снижена в 2 раза и составила 200 и 400 мкг будесонида в сутки соответственно у лиц, продолжающих принимать тройную терапию ( $n = 2$ );
- 2 пациента переведены на двойную бронхолитическую терапию ДДБА и ДДАХП (формотерол 12 мкг в сутки) и ДДАХП (тиотропия бромид 18 мкг в сутки);
- в 6 случаях стал возможен переход на монотерапию ДДАХП (тиотропия бромид 18 мкг в сутки или гликопиррония бромид 50 мкг в сутки);
- на ситуационный прием КДБА перешли больные ( $n = 2$ ), показатель  $ОФВ_1$  у которых составил  $\geq 80\%$ .

Лечение, которое в период наблюдения получали пациенты 3-й группы ( $n = 10$ ), показано на рис. 3.

В начале исследования 100 % пациентов 3-й группы, не отказавшиеся от ТК, получали ДДБА + иГКС (будесонид в средней дозе  $520,0 \pm 193,2$  мкг в сутки и формотерол в средней дозе  $16,8 \pm 6,1$  мкг в сутки),

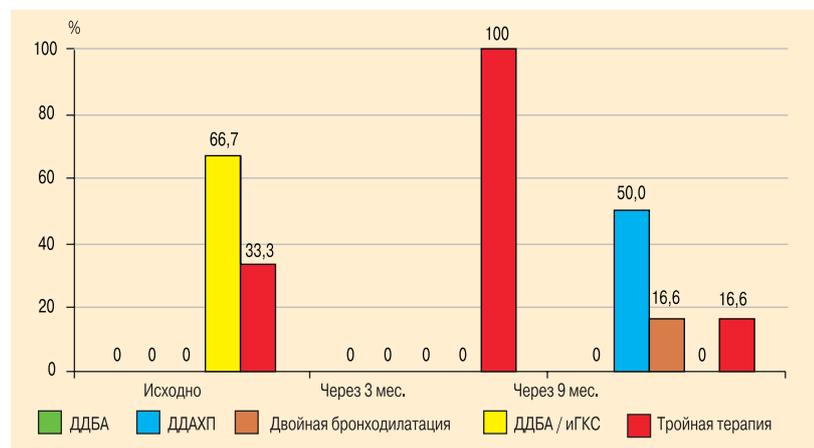


Рис. 2. Частота применяемых схем лечения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (2-я группа – лица, получавшие формотерол)

Примечание: ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 2. Inhaled therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with formoterol

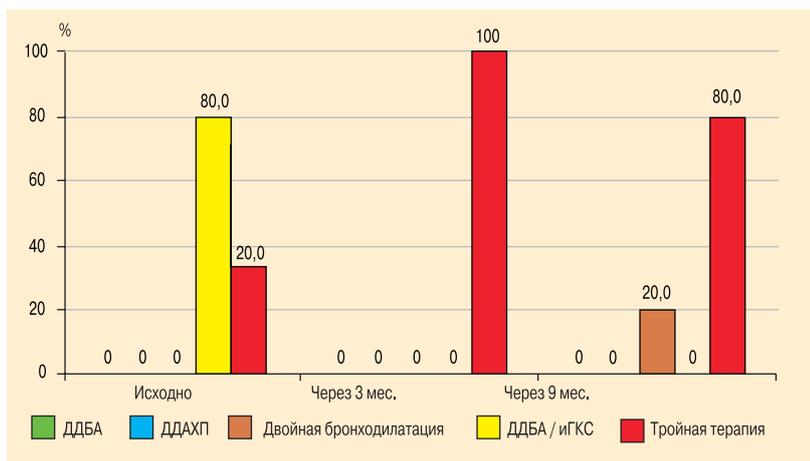


Рис. 3. Частота применяемых схем лечения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, не отказавшихся от табакокурения (3-я группа)  
Примечание: ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.  
Figure 3. Inhaled therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease continuing smoking

из них 2 больных – тройную терапию (дополнительно ДДАХП).

В подготовительный период наблюдения больным 3-й группы назначалась тройная терапия (добавлялся ДДАХП), доза ДДБА (формотерол) у всех пациентов доведена до 24 мкг в сутки. Доза иГКС осталась прежней. При этом снижение возможности уменьшения объема терапии у лиц данной группы было обусловлено наличием таких факторов, как продолжение ТК, снижение чувствительности к иГКС, низкая приверженность лечению.

Отменить иГКС в конце наблюдения (через 9 мес.) удалось только у 2 пациентов, при этом у 4 больных доза иГКС снизилась в 2–4 раза, что составило 200 мкг в сутки по будесониду, в 4 случаях доза иГКС осталась прежней.

Во всех 3 группах отмечена положительная динамика клинико-функциональных показателей различной степени выраженности. Проанализированные изменения схем терапии в разных клинических группах интегрально проиллюстрированы в табл. 3.

Важно отметить, что в 1-й группе (принимавшие индакатерол) используемая исходная доза иГКС была достоверно выше, чем в 2 других группах, что говорит о тяжести течения ХОБЛ. Однако по данным анализа полученных результатов в группе индакатерола показано устойчивое и более быстрое достоверное снижение дозы иГКС (см. табл. 3; рис. 4).

Задачей базисной терапии ХОБЛ является также снижение потребности в препаратах скорой помощи

(КДБА). При анализе ежедневной потребности в КДБА установлено, что в 1-й группе она составила  $3,94 \pm 2,06$ , во 2-й –  $2,17 \pm 1,19$ , в 3-й –  $2,20 \pm 1,14$  дозы в сутки. Через 3 мес. стабилизационного периода во 2-й и 3-й группах потребность в КДБА была ситуационной. Достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) потребности в препаратах скорой помощи по сравнению с исходным показателем в 1-й группе продемонстрировано на рис. 5.

При динамическом наблюдении в 1-й группе отмечено снижение потребности в препаратах скорой помощи, хотя эту группу исходно составляли пациенты с более тяжелым течением заболевания (см. рис. 5).

Основные индикативные показатели состояния респираторной системы по САТ у больных ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub>, частота обострений ХОБЛ) позволяют подтвердить эффективность проводимого лечения. До и после начала терапии в исследовании был рассчитан и проанализирован прогностический оценочный балл САТ.

У больных 1-й группы после отказа от ТК через 9 мес. от начала исследования наблюдалась достоверная положительная динамика САТ, но сохранялось высокое и среднее влияние болезни на статус здоровья, что требовало постоянного мониторинга состояния с целью профилактики обострений ХОБЛ.

В конце наблюдения после периода отказа от ТК (через 9 мес.) низкий показатель САТ отмечен толь-

Таблица 3  
Динамика снижения доз ингаляционных глюкокортикостероидов в схемах терапии пациентов разных клинических групп; мкг\* ( $M \pm m$ )

Table 3  
Reduction in inhaled corticosteroid doses ( $\mu\text{g}^*$ ) in patients ( $M \pm m$ )

Период наблюдения	Отказ от ТК		Без отказа от ТК 3-я группа (сравнения) $n = 10$	Различия между группами		
	1-я группа (получавшие индакатерол) $n = 19$	2-я группа (получавшие формотерол) $n = 12$		$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Исходно	$821,0 \pm 88,1$	$466,6 \pm 155,6$	$520,0 \pm 193,2$	0,01	0,01	0,49
Через 3 мес.	$610,5 \pm 487,5$	$466,6 \pm 155,6$	$520,0 \pm 193,2$	0,24	0,48	0,49
Через 9 мес.	$231,5 \pm 360,6$	$50,0 \pm 124,3$	$280,0 \pm 234,7$	0,05	0,43	0,02

Примечание: \* – по будесониду.  
Note. \*, equivalent to budesonide.

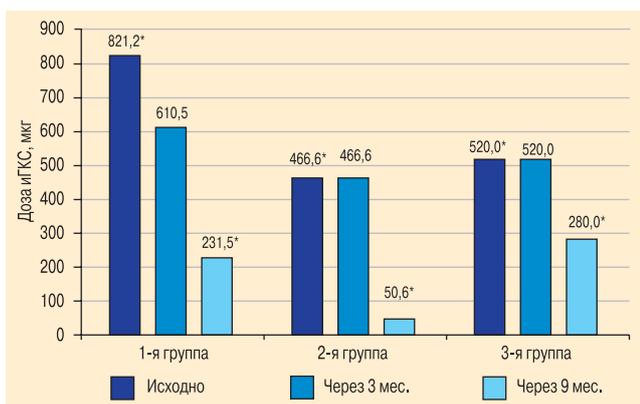


Рис. 4. Динамика приема ингаляционных глюкокортикостероидов в процессе наблюдения

Примечание: \* – достоверное различие между группами ( $p < 0,05$ ).

Figure 4. Stepping down the dose of inhaled steroids during the study. Note. \*, the between-group difference is statistically significant ( $p < 0.05$ ).

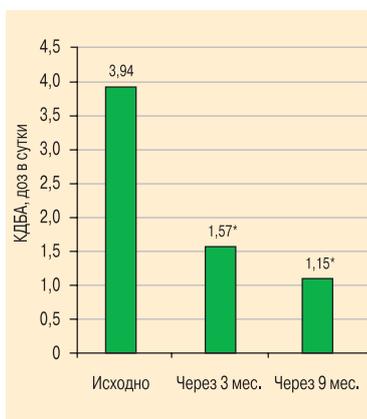


Рис. 5. Снижение потребности в препаратах скорой помощи у больных 1-й группы (отказавшихся от табакокурения и получавших индакатерол)

Примечание: \* – достоверное различие по сравнению с исходным показателем ( $p < 0,05$ ).

Figure 5. Reduction in use of rescue bronchodilators in COPD patients quitting smoking and treated with indacaterol

Note. \*, the difference from the baseline is statistically significant ( $p < 0.05$ ).

ко во 2-й группе (лица, принимавшие формотерол) при ХОБЛ среднетяжелого течения и исходно менее тяжелом течении заболевания, поэтому проводилась терапия минимальными дозами препаратов, которая назначалась на основе клинического обследования, при этом прогноз заболевания был благоприятным.

Во 3-й группе (сравнения) достоверных различий между показателями САТ через 3 и 9 мес. в конце наблюдения не отмечено, сохранялись средняя степень влияния заболевания на статус здоровья и средняя вероятность развития обострения.

Основные результаты оценки динамики состояния пациентов с ХОБЛ по САТ представлены в табл. 4, при этом во всех группах наблюдения от-

мечается статистически и клинически ( $> 2$  баллов) значимое уменьшение индикативных показателей состояния респираторной системы по САТ через 9 мес. наблюдения, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

При исследовании показателей ОФВ<sub>1</sub> в динамике между пациентами исследуемых групп выявлены существенные различия (см. табл. 5). В 1-й группе (получавшие индакатерол) исходно отмечены достоверно более низкие показатели функции внешнего дыхания (ФВД) по сравнению с таковыми во 2-й и 3-й группах (получавшие формотерол), что отражает большую тяжесть течения ХОБЛ у больных 1-й группы (исходно у некоторых пациентов ( $n = 10$ ) данной группы отмечен ОФВ<sub>1</sub>  $< 50\%$  долж.).

Через 3 мес. после периода оптимизации лечения и стабилизации функционального состояния пациентов с ХОБЛ и через 9 мес. от начала наблюдения после периода отказа от ТК в 1-й и 2-й группах наблюдался достоверный прирост показателей ОФВ<sub>1</sub> %<sub>долж.</sub>, причем через 9 мес. после отказа от ТК показатели ОФВ<sub>1</sub> во 2-й группе возросли, а в 3-й группе (без отказа от ТК) – практически не изменились.

Полученные данные подтверждают положительное влияние отказа от ТК и назначения адекватной терапии на показатели ФВД (табл. 6), при этом у некоторых пациентов степень тяжести обструкции понизилась по спирометрической классификации GOLD [1].

При анализе прогноза риска обострений в исследовании учитывались только среднетяжелые и тяжелые обострения (по GOLD).

До начала исследования у 7 пациентов 1-й группы (получавшие индакатерол) отмечены обострения, при которых потребовалась госпитализация. У всех госпитализированных с обострением ХОБЛ наблюдалось тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания. Обострения характеризовались дестабилизацией респираторного и сердечно-сосудистого статуса. Через 9 мес. наблюдения число обострений, при которых потребовалась госпитализация, уменьшилось более чем в 2 раза ( $n = 3$ ).

Исходно в случае обострения ХОБЛ госпитализация в стационар потребовалась 2 пациентам 2-й группы (получавшие формотерол), в 3-й группе –

Таблица 4  
Динамика оценки состояния пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по САТ в период отказа от табакокурения; баллы ( $M \pm \sigma$ )

Table 4  
Cat score in patients with chronic obstructive pulmonary disease quitting smoking ( $M \pm \sigma$ )

Период наблюдения	Отказ от ТК		Без отказа от ТК	Различия между группами		
	1-я группа (получавшие индакатерол)	2-я группа (получавшие формотерол)		$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	$n = 19$	$n = 12$	$n = 10$			
Исходно	23,47 ± 5,95	21,75 ± 2,70	20,80 ± 2,14	0,283	0,184	0,379
Через 3 мес.	21,00 ± 6,54	11,50 ± 2,71	11,90 ± 1,59	0,001	0,001	0,686
Через 9 мес.	18,78 ± 6,84	6,50 ± 1,93	10,80 ± 1,31	0,001	0,001	0,001

Примечание: CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ;  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение.

Таблица 5

Динамика изменения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в процессе исследования ( $M \pm \sigma$ )

Table 5

Change in forced expiratory volume for 1 s in patients with chronic obstructive pulmonary disease during the study ( $M \pm \sigma$ )

Показатель ОФВ <sub>1</sub>	Отказ от ТК		Без отказа от ТК	Различия между группами		
	1-я группа (получавшие индакатерол)	2-я группа (получавшие формотерол)		3-я группа (сравнения)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$
	$n = 19$	$n = 12$	$n = 10$			
Исходно, л	1,32 ± 0,55	2,10 ± 0,58	1,82 ± 0,45	0,001	0,021	0,032
Исходно, %	46,41 ± 14,27	62,83 ± 4,78	61,20 ± 2,82	0,001	0,003	0,035
Через 3 мес., л	1,62 ± 0,65	2,38 ± 0,61	2,15 ± 0,55	0,003	0,039	0,384
Через 3 мес., %	53,94 ± 14,28	73,08 ± 7,47	71,80 ± 3,67	0,001	0,001	0,006
Через 9 мес., л	1,66 ± 0,68	2,44 ± 0,62	2,04 ± 0,51	0,003	0,014	0,012
Через 9 мес., %	56,31 ± 15,29	75,50 ± 7,15	68,50 ± 5,27	0,001	0,022	0,019

Примечание: ТК – табакокурение; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду;  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение.

3 больным. В течение периода наблюдения в обеих группах тяжелых обострений с необходимостью госпитализации не наблюдалось. Среднее значение числа случаев документированных амбулаторных среднетяжелых обострений в исследуемых группах представлено на рис. 6, их динамика достоверно отличается от исходных значений ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов 1-й группы ( $n = 19$ ), несмотря на более тяжелое течение ХОБЛ и исходно более выраженные нарушения бронхиальной проходимости, при которых показатели ОФВ<sub>1</sub> составили  $< 50\%$  долж., у  $> 50\%$  больных отмечена более выраженная положительная динамика улучшения статуса здоровья и показателей спирометрии, при этом оказалась возможной более быстрая отмена иГКС по сравнению с обследуемыми 2-й группы ( $n = 12$ ), в которую исходно были включены лица со среднетяжелой обструкцией. Быстрая отмена иГКС позволила большинству пациентов этой группы перейти на базисную терапию длительно действующими брон-

ходилататорами, из них почти 50 % пациентов стали получать комбинированную бронхолитическую терапию ДДБА / ДДАХП (индакатерол и гликопирроний). В 3-й группе ( $n = 10$ ) значимая эффективность терапии наблюдалась только в самом начале клинического наблюдения, в период стабилизации; в дальнейшем у этих лиц наблюдалась сниженная клинико-функциональная положительная динамика.

## Заключение

По результатам проведенного исследования подтверждена высокая эффективность монотерапии ДДБА (индакатерол) и двойной комбинации ДДАХП (гликопирроний или тиотропий) и ДДБА (индакатерол) в качестве основы базисной терапии ХОБЛ в период отказа от ТК.

Показано преимущество применения ультра-ДДБА индакатерола в период отказа от ТК по сравнению с формотеролом, что еще раз подтверждает возможность более быстрого достоверного снижения дозы иГКС при приеме индакатерола.

Сделаны также следующие выводы:

- у отдельных больных ХОБЛ с обструкцией среднетяжелой степени при условии отказа от ТК и соблюдения рекомендаций по ведению здорового образа жизни существует возможность перевода на базисную терапию одним бронходилататором длительного действия;
- положительная динамика по САТ и уменьшение числа обострений при отказе от ТК на фоне рекомендованной адекватной базисной терапии подтверждает эффективность проводимого лечения с целью улучшения прогноза ХОБЛ.

## Конфликт интересов

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новartis Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новartis Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новartis Фарма», авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами. Статья под-

Таблица 6  
Динамика изменения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в процессе наблюдения по группам; %

Table 6  
Forced expiratory volume for 1 s in different groups of patients with chronic obstructive pulmonary disease, %

Группа	Через 3 мес. vs исходно		Через 9 мес. vs 3 мес.	
	$M \pm t$	$p$	$M \pm t$	$p$
1-я	7,52 ± 4,99	0,0001	2,36 ± 2,49	0,001
2-я	10,25 ± 6,55		2,41 ± 1,56	0,0001
3-я	10,60 ± 2,54		-3,30 ± 6,03	0,118

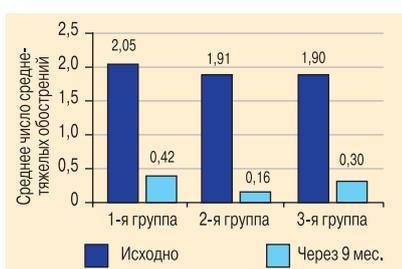


Рис. 6. Динамика случаев документированных амбулаторных среднетяжелых обострений через 9 мес. по группам  
Figure 6. Number of moderate exacerbations of COPD not required hospitalization over 9 months

лежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

915222/HEOR/A4/03.18/2000

#### Conflict of interest

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

915222/HEOR/A4/03.18/2000

## Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2019. Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2019. Available at: [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/) [Accessed January 25, 2019].
- World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Available at: [http://www.who.int/gho/countries/rus/country\\_profiles/en/](http://www.who.int/gho/countries/rus/country_profiles/en/) [Accessed January 25, 2019].
- Гамбарян М.Г. Хронические респираторные заболевания и потребление табака. *Медицинский совет*. 2016; 17: 144–152. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-144-152.
- Juusela M., Pallasaho P., Ronmark E. et al. Dose-dependent association of smoking and bronchial hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1503–1512. DOI: 10.1183/09031936.00073712.
- Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. и др. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. *Наркология*. 2018; 17 (3): 3–21.
- Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Андреева С.А. Гиперреактивность бронхов у курящих людей и ее коррекция с помощью форадила во время отказа от курения. *Пульмонология*. 2006; (5): 49–55.
- 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.
- Визель А.А. Индакатерол – новый бронхолитик с 24-часовым действием при ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2011; 4: 65–71.
- Moen M.D. Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2010; 70 (17): 2269–2280. DOI: 10.2165/11203960-000000000-00000.
- Donohue J.F., Betts K.A., Du E.X. et al. Comparative efficacy of long-acting  $\beta_2$ -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 367–381. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
- Tashkin D.P., Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2587–2601. DOI: 10.2147/COPD.S172240.
- Белевский А.С., Айсанов З.Р. Безопасная отмена ингаляционной глюкокортикостероидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2018; 1: 98–104.
- Miravittles M., Cosío B.G., Arnedillo A. et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2017; 18 (1):198. DOI: 10.1186/s12931-017-0682-y.
- Ye W., Guo X., Yang T., Han F. Systematic review of inhaled corticosteroid withdrawal effects in chronic obstructive pulmonary disease, and comparison with two “real-life” studies. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (7): 4565–4573. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.151.

Поступила 28.02.19

## References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. 2019 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2019. Available at: [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/) [Accessed January 25, 2019].
- World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Available at: [http://www.who.int/gho/countries/rus/country\\_profiles/en/](http://www.who.int/gho/countries/rus/country_profiles/en/) [Accessed January 25, 2019].
- Gambaryan M.G. [Chronic respiratory disease and tobacco consumption]. *Meditsinskiy sovet*. 2016; 17: 144–152. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-144-152 (in Russian).
- Juusela M., Pallasaho P., Ronmark E. et al. Dose-dependent association of smoking and bronchial hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1503–1512. DOI: 10.1183/09031936.00073712.
- Chuchalin A.G., Sakharova G.M., Antonov N.S. [Nicotine dependence and nicotine withdrawal syndrome in adults. Clinical guidelines]. *Narkologiya*. 2018; 17 (3): 3–21 (in Russian).
- Chuchalin A.G., Antonov N.S., Sakharova G.M., Andreyeva S.A. [Bronchial hyperreactivity in smokers and treatment with Foradyl after quitting smoking]. *Pul'monologiya*. 2006; (5): 49–55 (in Russian).
- Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease” an Algorithm for Making a Clinical Decision]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
- Vizel' A.A. [Indacaterol is a novel 24-h acting bronchodilator for treatment of COPD] *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2011; 4: 65–71 (in Russian).
- Moen M.D. Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2010; 70 (17): 2269–2280. DOI: 10.2165/11203960-000000000-00000.
- Donohue J.F., Betts K.A., Du E.X. et al. Comparative efficacy of long-acting  $\beta_2$ -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 367–381. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
- Tashkin D.P., Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2587–2601. DOI: 10.2147/COPD.S172240.
- Belevskiy A.S., Aisanov Z.R. [Safe withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; 1: 98–104 (in Russian).
- Miravittles M., Cosío B.G., Arnedillo A. et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2017; 18 (1):198. DOI: 10.1186/s12931-017-0682-y.
- Ye W., Guo X., Yang T., Han F. Systematic review of inhaled corticosteroid withdrawal effects in chronic obstructive pulmonary disease, and comparison with two “real-life” studies. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (7): 4565–4573. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.151.

Received February 28, 2019

# ПРОСТАЯ АРИФМЕТИКА ТЕРАПИИ ХОБЛ

2 + 3 = 5 МИНУТ

КОМПОНЕНТА ДЕЙСТВИЯ НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ<sup>6</sup>

Индакатерол

Гликопиррония бромид

Уменьшение обострений<sup>4, 5</sup>

Улучшение функции легких<sup>\*, 1, 2</sup>

Уменьшение симптомов<sup>\*\*</sup>, 2, 3



\* Увеличивает ОФВ<sub>1</sub> на 200 мл по сравнению с плацебо; на 80 мл по сравнению с титропием<sup>1</sup>, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном<sup>2</sup>. \*\* Достоверное уменьшение одышки на 125% по сравнению с титропием (изменение по шкале TDI через 6 недель в группе Ультибро<sup>®</sup> составило 0,88 балла, в группе титропия — 0,39 балла. Различия между группами — 0,49 балла (p = 0,021), что составляет 125% по отношению к показателю TDI в группе титропия); на 48% по сравнению с флутиказоном/салметеролом (изменение по шкале TDI через 26 недель терапии в группе Ультибро<sup>®</sup> составило 2,36 балла, в группе салметерола/флутиказона — 1,60 балла. Различия между группами — 0,76 балла (p < 0,0031), что составляет 48% по отношению к показателю TDI в группе салметерола/флутиказона).<sup>4</sup> Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с титропием<sup>4</sup>, на 11% по сравнению с салметеролом/флутиказоном<sup>5</sup>.

1. Bateman ED et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J 2013; 42: 1494–1494. 2. Vogelmeier C, Bateman E, Palantieri J et al. Efficacy and safety of once-daily IVD/IGY compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel group study. Supplement. Lancet Respir Med 2013;151–60. 3. Адаптировано из Mahler D. A et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnea in COPD: BLAZE study. Eur Respir J 2014 Jun 43(6):1599–609. 4. Wedzicha J. A et al. Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Fluticasone and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study. Lancet Respir Med 2013 May;1(3):199–209. 5. Wedzicha J. A et al. FLAME: Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016 Jun 9;374 (23):2222–34. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ультибро<sup>®</sup> Бризхалер<sup>®</sup> (капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг +110 мкг на дозу). Регистрационное удостоверение ЛП-003386 (Изменение №1) от 30.03.2017.

**ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. УЛЬТИБРО<sup>®</sup> БРИЗХАЛЕР<sup>®</sup>.** Гликопиррония бромид + индакатерол. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг + 110 мкг. Регистрационный номер: ЛП-003386. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительная поддерживающая терапия нарушенной бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая симптомы и снижающая количество обострений. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду, индакатеролу или любому другим компонентам, входящим в состав препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими другие бета-2-адреномиметики длительного действия или М-холинблокаторы длительного действия. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Рекомендуемая доза препарата Ультибро<sup>®</sup> Бризхалер<sup>®</sup> составляет 110 мкг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. Применение у пациентов с нарушением функции почек. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией ХБЛ, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро<sup>®</sup> Бризхалер<sup>®</sup> следует применять только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Применение у пациентов с нарушением функции печени. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не изучалось. Применение у пациентов старше 75 лет. Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов в возрасте ≥75 лет. Способ применения. Ингаляция препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска дозы не рекомендуется принимать как можно раньше. Следует проинформировать пациента о необходимости применения более 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата пациента следует обучить правильной технике использования устройства для ингаляции. При отсутствии

улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Препарат Ультибро<sup>®</sup> Бризхалер<sup>®</sup> не следует применять одновременно с другими длительно действующими агонистами бета-2-адренорецепторов или длительно действующими спазмолитиками М-холинорецепторов. Бронхиальная астма: не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета-2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанные с бронхиальной астмой. Препарат не предназначен для неотложной терапии: не следует применять в качестве средства неотложной терапии. Гиперчувствительность: в случае развития реакций гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Антихолинэргические эффекты, обусловленные гликопирронием: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи. Сердечно-сосудистые и системные эффекты бета-2-адреномиметиков: подобно другим бета-2-адреномиметикам, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматикой, изменениями на ЭКГ. Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией); у пациентов с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом; у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета-2-адреномиметиков. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро<sup>®</sup> Бризхалер<sup>®</sup> следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Пиколокалемия при применении бета-2-адреномиметиков: бета-2-адреномиметики могут вызывать значимую гипонатриемию у некоторых пациентов, способную приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипонатриемию может потенцироваться гипонатриемией и одновременным лечением препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию нарушенного ритма сердца. Гипергликемия при применении бета-2-адреномиметиков: в клинических исследованиях у пациентов, получающих препарат Ультибро<sup>®</sup> Бризхалер<sup>®</sup>, чаще возникало клинически значимое изменение концентрации глюкозы в крови (4,9%) по сравнению с плацебо (2,7%). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. Пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют. Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; применение

препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка. Влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности и другие исследования у животных не дают оснований полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин. Влияние на родовую деятельность: индакатерол может замедлять процесс родов вследствие релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Специальных исследований взаимодействия препарата Ультибро<sup>®</sup> Бризхалер<sup>®</sup> с другими лекарственными препаратами не проводили. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Ультибро<sup>®</sup> Бризхалер<sup>®</sup> основана на данных по возможным взаимодействиям каждого из его компонентов. Препарат Ультибро<sup>®</sup> Бризхалер<sup>®</sup> не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли) при отсутствии веских причин для их одновременного применения. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ультибро<sup>®</sup> Бризхалер<sup>®</sup> у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинять интервал QT. Препараты с известной способностью вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ могут повышать риск развития желудочковых аритмий. Одновременное применение препарата с симпатомиметиками может привести к потенцированию нежелательных явлений. Одновременное лечение производными метилксантина, глюкокортикостероидами или некальцийсвязывающими диуретиками может усиливать возможный гипонатриемический эффект бета-2-адреномиметиков. Ингибирование ключевых факторов клиренса индакатерола, СУЭРА4 и Р-гликопротеина не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинэргические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендуется. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гликопиррония с циметидином или другими ингибиторами переноса органических катионов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Побочные реакции при применении препарата. Частые (≥ 1% < 10%) и потенциально серьезные: гипергликемия и сахарный диабет, гиперчувствительность. Нечастые (≥ 0,1 < 1%) и потенциально серьезные: глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. Очень частые (≥ 10%): инфекция верхних дыхательных путей. Частые (≥ 1% < 10%): назальный, фарингеальный, инфекционный мочевыводящих путей, синусит, ринит, головкружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, першение в гортани, диспепсия, кардиэ зубной, обструкция мочевого пузыря, задержка мочи, пиоррадия, боль в грудной клетке. Нечастые (≥ 0,1% < 1%): бессонница, глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, парадоксальный бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроинтестинальный, кожный зуд/сыпь, скелетно-мышечная боль, мышечный спазм, боль в конечностях, миалгия, периферические отеки, усталость. Редкие (≥ 0,01% < 0,1%): парестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек, дисфония. ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, кorp. 3. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

На правах рекламы. 1024577/INT/ALL/09/18/10

только для медицинских и фармацевтических работников, для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.



# Функция внешнего дыхания у спортсменов, занимающихся лыжными гонками и конькобежным спортом

А.В.Черняк<sup>1,2</sup>, Г.В.Неклюдова<sup>1,3</sup>, Ж.К.Науменко<sup>1,2</sup>, Т.Л.Пашкова<sup>1</sup>

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 автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Информация об авторах

**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, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; SPIN-код: 9328-6440; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

**Неклюдова Галина Васильевна** – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, доцент кафедры пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); SPIN-код: 8956-9125; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova\_gala@mail.ru

**Науменко Жанна Константиновна** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; SPIN-код: 7191-1758; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: naumenko\_janna@mail.ru

**Пашкова Татьяна Леонидовна** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: tanya.pashkova.33@mail.ru

## Резюме

**Целью** работы явилась комплексная оценка функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста у спортсменов, занимающихся зимними циклическими видами спорта. **Материалы и методы.** Обследованы спортсмены ( $n = 50$ : 24 мужчины, 26 женщин; средний возраст –  $24,7 \pm 3,8$  года (от 17 до 33 лет)), занимающиеся зимними видами спорта – лыжными гонками ( $n = 30$ ) и конькобежным спортом ( $n = 20$ ). Контрольную группу, сопоставимую по возрасту и полу, составили студенты и ординаторы медицинских институтов. **Результаты.** Показатели ФВД у спортсменов-лыжников и конькобежцев были достоверно выше таковых в контрольной группе и должных значений, рассчитанных в соответствии с уравнениями Европейского объединения угля и стали (*European Coal and Steel Community*, 1993). Между возрастом спортсмена и показателями ФВД достоверных корреляционных связей не выявлено. Установлены достоверные ранговые корреляции между спортивной квалификацией и объемом легких в общей группе спортсменов. **Заключение.** Показано, что у спортсменов, занимающихся зимними видами спорта, направленными на развитие выносливости, – лыжных гонщиков и конькобежцев – показатели ФВД выше значений в общей популяции. Применение стандартного подхода для интерпретации результатов исследования ФВД, основанного на сравнении полученных данных с должными значениями, может привести к ошибочным заключениям о наличии или отсутствии нарушений ФВД и ошибочной классификации степени тяжести выявленных нарушений.

**Ключевые слова:** функция внешнего дыхания, спирометрия, бодиплетизмография, лыжные гонки, конькобежный спорт, циклические виды спорта.

Для цитирования: Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Пашкова Т.Л. Функция внешнего дыхания у спортсменов, занимающихся лыжными гонками и конькобежным спортом. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 62–69. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-62-69

## Lung function in athletes involved in skiing and speed skating

Alexandr V. Chernyak<sup>1,2</sup>, Galina V. Neklyudova<sup>1,3</sup>, Zhanna K. Naumenko<sup>1,2</sup>, Tat'yana L. Pashkova<sup>1</sup>

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. Odinnadsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia;

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

## Author information

**Alexander 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; functional diagnostic medicine practitioner, Department of functional and ultrasound diagnostics, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru; SPIN: 9328-6440

**Galina V. Neklyudova**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova\_gala@mail.ru; SPIN: 8956-9125

**Zhanna K. Naumenko**, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; functional diagnostic medicine practitioner, Department of functional and ultrasound diagnostics, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: neklyudova\_gala@mail.ru; SPIN: 7191-1758  
**Tat'yana L. Pashkova**, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: tanya.pashkova.33@mail.ru

### Abstract

**The aim** of this study was to analyze lung function in athletes involved in endurance winter sports. **Methods.** Lung function was measured in 50 athletes including 30 skiers and 20 speed-skaters (24 men and 26 women aged 17 to 33 years; average age,  $24.7 \pm 3.8$  years) using spirometry, body plethysmography and diffusion test. A control age- and sex-matched group consisted of medical students and junior physicians. **Results.** Lung function in athletes, both skiers and skaters, was significantly higher compared to that of the control group and to reference values (ECSC, 1993). The lung function was not related to the athletes' age. In the total group, the athletes' performance was significantly related to lung volume values (rank correlation). **Conclusion.** Thus, lung function of the athletes involved in winter sports, such as skiing and speed skating, and focused to building the physical endurance, is higher than in general population. The standard approach to interpretation of pulmonary function test results is based on a comparison of actual and reference values. This can lead to misdiagnosis of lung function impairments.

**Key words:** lung function, spirometry, body plethysmography, cross-country skiing, speed skating, physical endurance.

For citation: Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Naumenko Z.K., Pashkova T.L. Lung function in athletes involved in skiing and speed skating. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 62–69 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-62-69

Тема адаптации сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке (ФН) у спортсменов хорошо изучена, как и обратимость этого процесса после прекращения интенсивных тренировок [1–3]. Доказано, что максимальная ФН ограничивается достижением максимальной частоты сердечных сокращений, при этом у здоровых людей сохраняется резерв дыхания, т. е. дыхательная система способна справиться с более высокими требованиями к легочной вентиляции и легочному газообмену [1, 2]. Таким образом, в норме дыхательная система не является ограничивающим фактором для высокоинтенсивной ФН. Кроме того, при регулярных тренировках дыхательных мышц при ФН и, следовательно, высоком уровне вентиляции, по-видимому, увеличивается жизненная (ЖЕЛ) и общая (ОЕЛ) емкость легких. Однако в некоторых исследованиях [2, 4] показано, что адаптационных изменений дыхательной системы к постоянной ФН не наблюдается.

Влиянию ФН на функцию внешнего дыхания (ФВД) и параметры легочной вентиляции у спортсменов, занимающихся различными видами спорта, посвящено всего несколько исследований [5–8]. У спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта, бронхиальная астма встречается значительно чаще по сравнению не только с общей популяцией [9, 10], но и со спортсменами, занимающимися силовыми видами спорта [11–13]. По данным исследований показано, что ухудшение проходимости мелких дыхательных путей у спортсменов может быть выявлено при отсутствии респираторных симптомов даже после прекращения занятий профессиональным спортом [14].

В клинической практике при обследовании элитных спортсменов интерпретация спирометрии может привести к гиподиагностике нарушений легочной вентиляции или ошибочной классификации степени вентиляционных нарушений, т. к. должны значения параметров ФВД для спортсменов не разработаны.

Целью настоящей работы явилась комплексная оценка ФВД с помощью спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста у спортсменов,

занимающихся зимними циклическими видами спорта.

### Материалы и методы

Специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА) обследованы спортсмены в возрасте от 17 до 33 лет ( $n = 50$ : 24 (48 %) мужчины, 26 (52 %) женщин; средний возраст –  $24,7 \pm 3,8$  года), занимающиеся зимними циклическими видами спорта (лыжные гонки, конькобежный спорт), без ранее установленного какого-либо заболевания органов дыхания. Среди лыжников ( $n = 30$ ) – заслуженные мастера спорта России ( $n = 3$ ), мастера спорта России международного класса ( $n = 13$ ), мастера спорта России ( $n = 7$ ), кандидаты в мастера спорта России ( $n = 2$ ) и спортсмены I спортивного разряда ( $n = 5$ ); среди спортсменов, занимающихся конькобежным спортом ( $n = 20$ ) – заслуженные мастера спорта России ( $n = 3$ ), мастера спорта России международного класса ( $n = 7$ ), мастера спорта России ( $n = 5$ ) и кандидаты в мастера спорта России ( $n = 5$ ). Контрольную группу составили студенты и ординаторы медицинских институтов.

Критериями исключения являлись неприемлемое качество исследования ФВД, курение (активные курильщики или прекратившие), применение бронхорасширяющих препаратов, наличие установленного заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хронический бронхит, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема, саркоидоз и др.), травма грудной клетки в анамнезе; наличие челюстно-лицевой боли или боли в грудной / брюшной полости в момент обследования, воздействие веществ, которые могут вызывать повреждение легких.

Всем спортсменам и добровольцам проводилось комплексное исследование ФВД: легочная вентиляция оценивалась с помощью спирометрии и бодиплетизмографии; легочный газообмен – с помощью

измерения диффузионной способности легких. Исследование проводилось при помощи диагностической системы *MasterScreen-Body / Diff.* (Erich Jaeger GmbH, Германия) с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества (2014) и рекомендаций Американского торакального и Европейского респираторного обществ (2005) [15–18]. При форсированной спирометрии измерялись показатели форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), средней объемной скорости на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25-м и 75-м % ФЖЕЛ (СОС<sub>25–75</sub>). Для анализа отбирались максимальные полученные значения ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, отношение ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ и СОС<sub>25–75</sub> отбирались из форсированного маневра, в котором сумма ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ была максимальной. При проведении бодиплетизмографии измерялись сопротивление дыхательных путей и статические легочные объемы и емкости – ОЕЛ и ЖЕЛ, емкость вдоха (Е<sub>вд.</sub>), резервный объем выдоха (РО<sub>вд.</sub>), остаточный объем легких (ООЛ) и внутригрудной объем (ВГО) воздуха в конце спокойного выдоха. ВГО измерялся после установления стабильного дыхания ( $\geq 4$  дыхательных циклов) в конце спокойного выдоха, при этом руки пациента были крепко прижаты к щекам. Частота дыхания составила  $< 1$  Гц. Регистрировались среднее значение из  $\geq 3$  воспроизводимых (разброс значений составил  $< 5$  % измерений) [17]. Среднее значение РО<sub>вд.</sub> и максимальное значение ЖЕЛ (ЖЕЛ<sub>макс.</sub>) использовались для вычисления ООЛ и ОЕЛ по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \text{ООЛ} &= \text{ВГО}_{\text{ср.}} - \text{РО}_{\text{вд.ср.}}, \\ \text{ОЕЛ} &= \text{ООЛ} + \text{ЖЕЛ}_{\text{макс.}} \end{aligned}$$

Диффузионный тест проводился методом однократного вдоха газовой смеси, содержащей монооксид углерода (СО) с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина, измерялись показатели диффузионной способности легких по монооксиду углерода (СО) ( $\text{DL}_{\text{CO}}$ ), альвеолярного объема ( $V_A$ ) и отношение  $\text{DL}_{\text{CO}} / V_A$ .

При анализе показателей, полученных в результате комплексного исследования ФВД, использовались должные значения для общей популяции, которые рассчитывались по формулам Европейского объединения угля и стали (*European Coal and Steel Community* (ECSC, 1993)) [19] с учетом антропометрических характеристик (пол, возраст, рост). Результаты выражались в процентах от должного значения (полученное значение / должное значение  $\times 100$  %). Перед исследованием ФВД измерялись рост и масса тела (без обуви и верхней одежды).

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 10.0* (StatSoft Inc., США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. Дан-

ные представлены как среднее значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ). Статистический анализ ФВД спортсменов и лиц контрольной группы проводился с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При сравнении показателей ФВД с должными значениями, рассчитанными по формулам ECSC (1993), использовался t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Корреляционный анализ с использованием линейной регрессии проводился для выявления взаимосвязи между возрастом и полученными значениями ФВД. Для выявления связи между спортивной квалификацией и показателями ФВД использовалась ранговая корреляция Спирмена (в процессе анализа спортивная квалификация ранжировалась следующим образом: заслуженные мастера спорта России – 4 балла, мастера спорта России международного класса – 3 балла, мастера спорта России – 2 балла, кандидаты в мастера спорта России – 1 балл и I разряд – 0 баллов). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Антропометрические данные и результаты комплексного исследования ФВД представлены в табл. 1.

Показатели ФВД у спортсменов (как у лыжников, так и у конькобежцев) были достоверно выше таковых в контрольной группе (см. табл. 1; рис. 1) и должных значений, рассчитанных в соответствии с уравнениями ECSC (1993) (табл. 2).

Между возрастом спортсмена и показателями ФВД достоверных корреляционных связей не установлено ( $r_{\text{ФЖЕЛ}} = 0,14$ ;  $p = 0,338$  и  $r_{\text{ОФВ}_1} = -0,08$ ;  $p = 0,564$ ).

Выявлены достоверные ранговые корреляции между спортивной квалификацией (в баллах) и соответствующими показателями ФВД ( $R_{\text{ФЖЕЛ}} = 0,29$ ;  $p = 0,044$  (рис. 2А);  $R_{\text{ОЕЛ}} = 0,29$ ;  $p = 0,043$ ;  $R_{\text{ВГО}} = 0,42$ ;  $p = 0,002$  и  $R_{\text{ООЛ}} = 0,33$ ;  $p = 0,021$ ) в общей группе. Достоверной корреляционной связи между квалификацией и ОФВ<sub>1</sub> не отмечено ( $R_{\text{ОФВ}_1} = 0,04$ ;  $p = 0,801$ ) (рис. 2В).

Спирометрия и бодиплетизмография является «золотым стандартом» при исследовании легочной вентиляции. При помощи спирометрии оценивается изменение с течением времени объема легких на вдохе и выдохе. Это наиболее важная и часто выполняемая процедура тестирования вентиляционной способности легких, которая стала незаменимой для профилактики, диагностики и оценки различных нарушений дыхания. Бодиплетизмография дополняет спирометрию, но в отличие от спирометрии, делает возможным измерение ВГО, в т. ч. ООЛ – объема, который остается в легких после максимального глубокого выдоха, и сопротивления дыхательных путей, т. е. дает полную информацию о механике дыхания. При измерении  $\text{DL}_{\text{CO}}$  оценивается легочный газообмен. Таким образом, при комплексной оценке ФВД используются показатели спирометрии, бодиплетизмографии и  $\text{DL}_{\text{CO}}$ .

Таблица 1  
 Функциональные и антропометрические характеристики спортсменов и лиц контрольной группы  
 Table 1  
 Functional and anthropometric characteristics of athletes and control subjects

Показатель	Общая группа (n = 50)	Лыжники (n = 30)	Конькобежцы (n = 20)	Контроль (n = 35)
Возраст, годы	23,4 ± 3,7	23,7 ± 3,5	23,0 ± 4,0	23,2 ± 2,6
Пол:				
• мужчины	24	14	10	16
• женщины	26	16	10	19
Рост, см	174 ± 9	172 ± 8	176 ± 11	171 ± 9
Масса тела, кг	68,3 ± 10,0	66,3 ± 8,9	71,3 ± 10,9	69,1 ± 15,5
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	22,5 ± 1,7	22,2 ± 1,6	22,9 ± 1,7	23,4 ± 3,7
ФЖЕЛ, % <sub>доп.</sub>	124 ± 15***	125 ± 16***	122 ± 13***	108 ± 12
ФЖЕЛ, л	5,6 ± 1,2**	5,5 ± 1,1*	5,7 ± 1,4*	4,8 ± 1,2
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>доп.</sub>	117 ± 14**	119 ± 16**	116 ± 11*	108 ± 12
ОФВ <sub>1</sub> , л	4,6 ± 1,0*	4,5 ± 1,0	4,6 ± 1,1	4,1 ± 0,9
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	82 ± 7*	82 ± 7*	81 ± 6*	86 ± 7
Обструкция:				
• есть	4	3	1	1
• нет	46	27	19	34
СОС <sub>25-75</sub> , % <sub>доп.</sub>	98 ± 23	98 ± 25	97 ± 22	99 ± 22
МОС <sub>25</sub> , % <sub>доп.</sub>	108 ± 18	109 ± 20	107 ± 16	107 ± 20
МОС <sub>50</sub> , % <sub>доп.</sub>	98 ± 22	99 ± 23	98 ± 21	102 ± 24
МОС <sub>75</sub> , % <sub>доп.</sub>	95 ± 33	95 ± 36	94 ± 30	98 ± 29
ПОС <sub>выд.</sub> , % <sub>доп.</sub>	114 ± 18*	116 ± 20*	111 ± 14	107 ± 15
ЖЕЛ, % <sub>доп.</sub>	121 ± 15***	123 ± 16***	118 ± 13**	107 ± 12
ЖЕЛ, л	5,6 ± 1,3*	5,6 ± 1,1*	5,7 ± 1,5*	4,9 ± 1,2
ОЕЛ, % <sub>доп.</sub>	126 ± 14*	127 ± 14**	124 ± 14	119 ± 11
ОЕЛ, л	7,8 ± 1,6	7,7 ± 1,4	7,9 ± 2,0	7,2 ± 1,5
ВГО, % <sub>доп.</sub>	133 ± 21	133 ± 21	134 ± 21	127 ± 18
ВГО, л	4,1 ± 1,0	4,0 ± 0,9	4,1 ± 1,1	3,8 ± 0,8
ООЛ, % <sub>доп.</sub>	137 ± 22*	136 ± 22*	139 ± 21	150 ± 22
ООЛ, л	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,4	2,2 ± 0,5	2,3 ± 0,4
ООЛ / ОЕЛ, %	27,4 ± 3,7***	27,1 ± 4,0***	27,8 ± 3,2**	32,0 ± 4,6
DL <sub>CO</sub> , % <sub>доп.</sub>	102 ± 14	106 ± 13**	97 ± 14	96 ± 13

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25-м и 75-м % ФЖЕЛ; МОС<sub>25-75</sub> – максимальная объемная скорость экспираторного потока форсированного выдоха между 25-м и 75-м % ФЖЕЛ; ПОС<sub>выд.</sub> – пиковая объемная скорость на выдохе; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ООЛ – остаточный объем легких; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; при сравнении с группой контроля: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,005; \*\*\* – p < 0,001. Notes. \*, p < 0.05; \*\*, p < 0.005; \*\*\*, p < 0.001, all for comparisons between the athlete group and the control group.

Согласно полученным результатам ФВД у спортсменов, занимающихся лыжными гонками и конькобежным спортом, которые развивают выносливость, продемонстрированы более высокие показатели по сравнению с должными значениями. Аналогичные данные были получены T.Durmic et al. (2015) при обследовании спортсменов (n = 150) [20]. Показатели ФВД были достоверно выше должных значений. Полученные результаты существенно зависят от выбора нормальных эталонных значений, которые рассчитываются по соответствующим уравнениям. Для расчета должных значений предлагается достаточное число уравнений, при этом результаты могут существенно различаться в зависимости от выбора уравнения [21]. Наибольшее распространение для интерпретации результатов комплексного

исследования ФВД получили должные значения ECSC (1993) [15, 21]. В настоящее время предложены новые рекомендации по определению должных величин (Global Lung Function Initiative (GLI), 2012) [22], которые имеют более высокие значения по сравнению с таковыми ECSC (1993) [23–24]. Чтобы понять, насколько ФВД у спортсменов отличается от общей популяции, проведено сравнение данных ФВД спортсменов не только с их должными значениями, но и с показателями ФВД в контрольной группе, которая была сопоставима по полу, возрасту, антропометрическим характеристикам, анамнезу курения. По результатам анализа показаны достоверно более высокие показатели ФВД у спортсменов, а значит использование принятых общепопуляционных должных величин (вне зависимости от выбора долж-

ных значений) может привести к ошибочным заключениям о наличии или отсутствии нарушений ФВД и ошибочной классификации степени тяжести выявленных нарушений.

Опубликовано небольшое число исследований, посвященных влиянию физической активности на

результаты ФВД у спортсменов. Показано, что на объем легких оказывают влияние продолжительность, тип и интенсивность ФН. Так, в исследовании, выполненном *P. Myrianthefs et al.*, принимали участие спортсмены ( $n = 276$ ), занимающиеся различными видами спорта [6]. У спортсменов измерен-

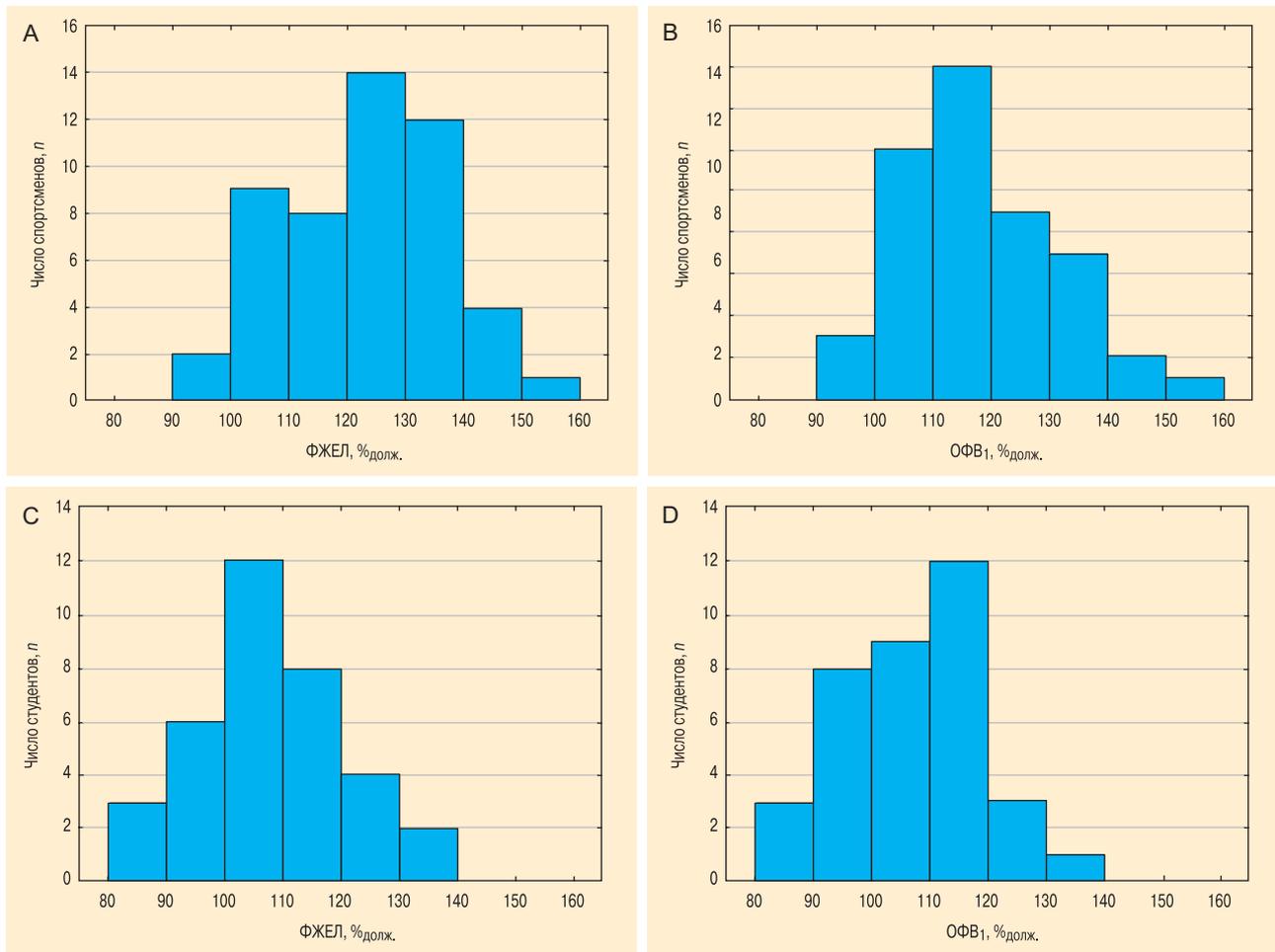


Рис. 1. Распределение показателей: А, С – форсированной жизненной емкости легких; В, D – объема форсированного выдоха за 1-ю секунду; А, В – у спортсменов; С, D – в контрольной группе (студенты)  
Figure 1. Distribution of parameters: A and C, forced vital capacity; B and D, forced expiratory volume for 1 s; A and B, in athletes; C and D, in the control group

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания у спортсменов, занимающихся зимними циклическими видами спорта, и должные значения, рассчитанные по формулам ECSC (1993) [19]

Table 2

Lung function of the athletes involved in winter sports and corresponding reference values estimated according to ECSC (1993) [19]

Показатель	Лыжники (n = 30)		Конькобежцы (n = 20)	
	результат измерения	долж.	результат измерения	долж.
ФЖЕЛ, л	5,54 ± 1,11	4,48 ± 0,81***	5,72 ± 1,42	4,66 ± 0,91***
ОФВ <sub>1</sub> , л	4,53 ± 0,96	3,83 ± 0,63***	4,63 ± 1,11	3,97 ± 0,70***
ЖЕЛ, л	5,61 ± 1,12	4,61 ± 0,92***	5,69 ± 1,53	4,79 ± 1,03***
ОЕЛ, л	7,69 ± 1,38	6,09 ± 1,12***	7,86 ± 2,00	6,32 ± 1,27***
ВГО, л	4,00 ± 0,89	3,00 ± 0,34***	4,14 ± 1,09	3,05 ± 0,43***
ООЛ, л	2,08 ± 0,43	1,53 ± 0,18***	2,17 ± 0,54	1,55 ± 0,23***
ООЛ / ОЕЛ, %	27,1 ± 4,0	25,9 ± 2,0	27,8 ± 3,2	25,9 ± 2,0***
DL <sub>CO</sub> , мл / мин / мм рт. ст.	33,79 ± 7,16	31,89 ± 4,43*	31,58 ± 6,68	32,88 ± 5,50

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ООЛ – остаточный объем легких; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Note. \*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01; \*\*\*, p < 0.001.

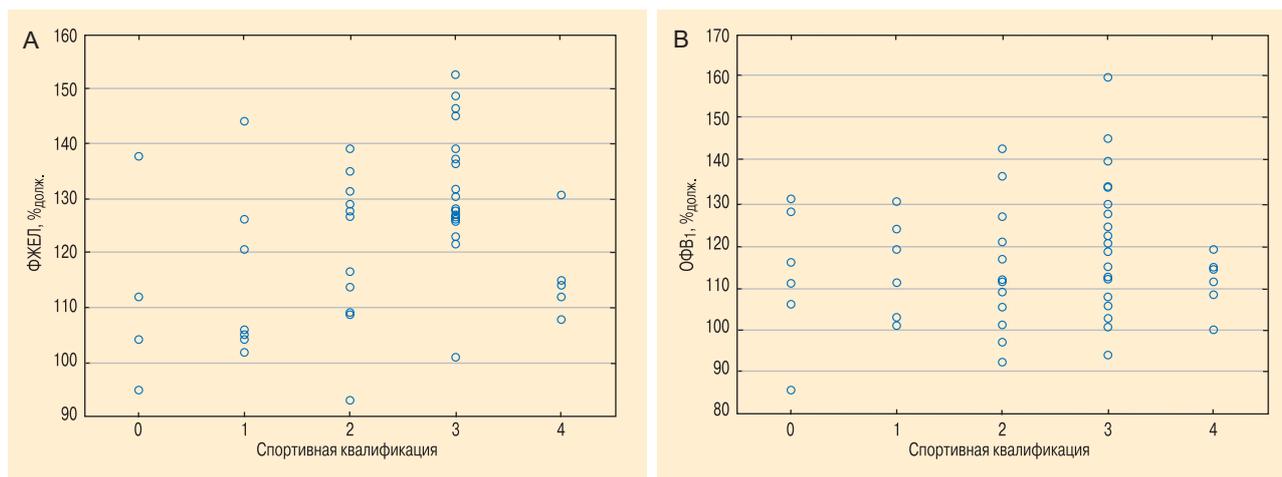


Рис. 2. Ранговая корреляция Спирмена между спортивной квалификацией: А – форсированной жизненной емкостью легких, В – объема форсированного выдоха за 1-ю секунду

Примечание: для анализа спортивная квалификация ранжировалась следующим образом: заслуженные мастера спорта России – 4 балла; мастера спорта России международного класса – 3 балла, мастера спорта России – 2 балла, кандидаты в мастера спорта России – 1 балл, I разряд – 0 баллов.

Figure 2. Spearman's rank correlation coefficients for the athletes' performance: A, forced vital capacity; B, forced expiratory volume for 1 s. Notes. The athletes' performance was scored as follows: 4 – Merited Master of Sport of Russia; 3 – Master of Sport of Russia, International Class; 2 – Master of Sport of Russia; 1 – Candidate for Master of Sport of Russia; 0 – First-Class Sportsman.

ные значения параметров легочной вентиляции были выше, чем в общей популяции. Самые высокие показатели отмечены у спортсменов, занимавшихся водными видами спорта. Согласно данным, опубликованным *T.Durmic et al.* (2017), продемонстрировано, что при сравнении ФВД у футболистов ( $n = 270$ ) со спортсменами, занимающимися силовыми видами спорта ( $n = 200$ ), и контрольной группой максимальные значения ФВД выявлены у спортсменов, у которых ФН направлена на развитие выносливости [5]. Аналогичные данные получены и в исследовании *S.Mazic et al.* – максимальные значения ФВД получены у баскетболистов, ватерполистов и гребцов [8]. Отсутствие единообразия результатов может быть связано с выбором когорты спортсменов, которые занимаются разными видами спорта.

Выявленные положительные ранговые корреляции Спирмена между общей емкостью легких и ее составляющими (в т. ч. ФЖЕЛ) и квалификацией спортсмена позволяют предположить, что на ФВД может оказывать влияние регулярная длительная интенсивная физическая активность. В проведенном исследовании зависимости ФЖЕЛ от возраста, а значит и продолжительности занятий спортом, не установлено. Одним из возможных объяснений увеличения объема легких у высококвалифицированных спортсменов может быть то, что высоких результатов в зимних циклических видах спорта достигают спортсмены, ФВД у которых больше среднестатистических значений. Полученные результаты не позволяют подтвердить или опровергнуть эти гипотезы, т. к. данная работа являлась поперечным исследованием.

## Заключение

По результатам исследования у спортсменов-лыжных гонщиков и конькобежцев отмечены более высокие значения ФВД по сравнению с показателями в общей популяции. Применение стандартного

подхода для интерпретации результатов исследования ФВД может привести к ошибочным заключениям о наличии или отсутствии нарушений ФВД. Однако вопрос: «Оказывает ли влияние регулярная интенсивная ФН на ФВД у элитных спортсменов или высокие значения показателей вентиляционной функции легких – это результат отбора высококвалифицированных спортсменов из общей популяции лиц, занимающихся спортом?» остается открытым.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования можно отнести малую выборку больных. Часть исследования проводилась в рамках работ Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России по государственному контракту от 13.06.18 № 19.001.18.14 «Анализ распространенности бронхиальной гиперреактивности у спортсменов в циклических видах спорта с персонализированным обоснованием применения ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов» (шифр «Бронх-18»).

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Limitations of the study

Limitations of the study include small sizes of the groups. This study was partly performed within the framework of the State Contract No.19.001.18.14 (April 13, 2018) “An analysis of prevalence of bronchial hyperresponsiveness in athletes of cyclic sports with a personalized rationale for administration of inhaled  $\beta_2$ -agonists” (code: “Bronchus-18”) of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia.

## Литература

1. Гриппи М.А. Патология легких. Пер. с англ. под ред. Ю.В.Наточина. М.: Бином, СПб: Невский Диалект; 2000.
2. Amann M. Pulmonary system limitations to endurance exercise performance in humans. *Exp. Physiol.* 2012; 97 (3): 311–318. DOI: 10.1113/expphysiol.2011.058800.
3. Leischik R., Dworak B. Ugly duckling or Nosferatu? Cardiac injury in endurance sport – screening recommendations. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (21): 3274–3290.

4. Brown P.I., Venables H.K., Liu H. et al. Ventilatory muscle strength, diaphragm thickness and pulmonary function in world-class powerlifters. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013; 113 (11): 2849–2855. DOI: 10.1007/s00421-013-2726-4.
5. Durmic T., Lazovic Popovic B., Zlatkovic Svenda M. et al. The training type influence on male elite athletes' ventilatory function. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2017; 3 (1): e000240. DOI: 10.1136/bmjsem-2017-000240.
6. Myriantsefs P., Grammatopoulou I., Katsoulas T., Baltopoulos G. Spirometry may underestimate airway obstruction in professional Greek athletes. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (2): 240–247. DOI: 10.1111/crj.12066.
7. Bertholon J.F., Carles J., Teillac A. Assessment of ventilatory performance of athletes using the maximal expiratory flow-volume curve. *Int. J. Sports Med.* 1986; 7 (2): 80–85. DOI: 10.1055/s-2008-1025738.
8. Mazic S., Lazovic B., Djelic M. et al. Respiratory parameters in elite athletes – does sport have an influence? *Rev. Port. Pneumol.* (Engl. Ed.). 2015; 21 (4): 192–197. DOI: 10.1016/j.rppnen.2014.12.003.
9. Bonini M., Silvers W. Exercise-induced bronchoconstriction: background, prevalence, and sport considerations. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018; 38 (2): 205–214. DOI: 10.1016/j.iac.2018.01.007.
10. Rundell K.W., Slee J.B. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (2): 238–246. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.014.
11. Fitch K. Therapeutic use exemptions (TUEs) at the Olympic Games 1992–2012. *Br. J. Sports Med.* 2013; 47 (13): 815–818. DOI: 10.1136/bjsports-2013-092460.
12. Fitch K.D. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br. J. Sports Med.* 2012; 46 (6): 413–416. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090814.
13. Rong C., Bei H., Yuzhu W., Mingwu Z. Lung function and cytokine levels in professional athletes. *J. Asthma.* 2008; 45 (4): 343–348. DOI: 10.1080/02770900801956371.
14. Nielsen H.B. Arterial desaturation during exercise in man: implication for O<sub>2</sub> uptake and work capacity. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2003; 13 (6): 339–358.
15. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
16. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005. 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
17. 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.
18. 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.
19. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
20. Durmic T., Lazovic B., Djelic M. et al. Sport-specific influences on respiratory patterns in elite athletes. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (6): 516–522. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000050.
21. 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.
22. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1243. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
23. Han J., Dai L., Zhong N., Young D. Breathlessness or health status in chronic obstructive pulmonary disease: the impact of different definitions. *COPD.* 2015; 12 (2): 115–125. DOI: 10.3109/15412555.2014.974741.
24. Wingelaar T.T., Clarijs P., van Ooij P.A. et al. Modern assessment of pulmonary function in divers cannot rely on old reference values. *Diving Hyperb. Med.* 2018; 48 (1): 17–22. DOI: 10.28920/dhm48.1.17-22.

Поступила 18.11.18

## References

1. Grippi M.A. [Pathophysiology of the Lungs]. Translated from English (ed. by Yu.V.Natochin). Moscow: Binom; St. Petersburg: Nevskiy Dialekt; 2000.
2. Amann M. Pulmonary system limitations to endurance exercise performance in humans. *Exp. Physiol.* 2012; 97 (3): 311–318. DOI: 10.1113/expphysiol.2011.058800.
3. Leischik R., Dworak B. Ugly duckling or Nosferatu? Cardiac injury in endurance sport – screening recommendations. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (21): 3274–3290.
4. Brown P.I., Venables H.K., Liu H. et al. Ventilatory muscle strength, diaphragm thickness and pulmonary function in world-class powerlifters. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013; 113 (11): 2849–2855. DOI: 10.1007/s00421-013-2726-4.
5. Durmic T., Lazovic Popovic B., Zlatkovic Svenda M. et al. The training type influence on male elite athletes' ventilatory function. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2017; 3 (1): e000240. DOI: 10.1136/bmjsem-2017-000240.
6. Myriantsefs P., Grammatopoulou I., Katsoulas T., Baltopoulos G. Spirometry may underestimate airway obstruction in professional Greek athletes. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (2): 240–247. DOI: 10.1111/crj.12066.
7. Bertholon J.F., Carles J., Teillac A. Assessment of ventilatory performance of athletes using the maximal expiratory flow-volume curve. *Int. J. Sports Med.* 1986; 7 (2): 80–85. DOI: 10.1055/s-2008-1025738.
8. Mazic S., Lazovic B., Djelic M. et al. Respiratory parameters in elite athletes – does sport have an influence? *Rev. Port. Pneumol.* (Engl. Ed.). 2015; 21 (4): 192–197. DOI: 10.1016/j.rppnen.2014.12.003.
9. Bonini M., Silvers W. Exercise-induced bronchoconstriction: background, prevalence, and sport considerations. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018; 38 (2): 205–214. DOI: 10.1016/j.iac.2018.01.007.
10. Rundell K.W., Slee J.B. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (2): 238–246. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.014.
11. Fitch K. Therapeutic use exemptions (TUEs) at the Olympic Games 1992–2012. *Br. J. Sports Med.* 2013; 47 (13): 815–818. DOI: 10.1136/bjsports-2013-092460.
12. Fitch K.D. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br. J. Sports Med.* 2012; 46 (6): 413–416. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090814.
13. Rong C., Bei H., Yuzhu W., Mingwu Z. Lung function and cytokine levels in professional athletes. *J. Asthma.* 2008; 45 (4): 343–348. DOI: 10.1080/02770900801956371.
14. Nielsen H.B. Arterial desaturation during exercise in man: implication for O<sub>2</sub> uptake and work capacity. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2003; 13 (6): 339–358.

15. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
16. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
17. 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.
18. 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.
19. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
20. Durmic T., Lazovic B., Djelic M. et al. Sport-specific influences on respiratory patterns in elite athletes. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (6): 516–522. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000050.
21. 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.
22. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1243. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
23. Han J., Dai L., Zhong N., Young D. Breathlessness or health status in chronic obstructive pulmonary disease: the impact of different definitions. *COPD*. 2015; 12 (2): 115–125. DOI: 10.3109/15412555.2014.974741.
24. Wingelaar T.T., Clarijs P., van Ooij P.A. et al. Modern assessment of pulmonary function in divers cannot rely on old reference values. *Diving Hyperb. Med.* 2018; 48 (1): 17–22. DOI: 10.28920/dhm48.1.17-22.

Received November 18, 2018



Российское респираторное общество

**РОССИЙСКОЕ  
РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО –  
МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ,  
ОБЪЕДИНЯЮЩАЯ ВРАЧЕЙ, РАБОТАЮЩИХ  
В ОБЛАСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

*ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ:*

- » образование врачей
- » развитие научных идей
- » поддержка молодых ученых
- » международная интеграция

Общество ежегодно проводит национальные конгрессы по болезням органов дыхания, конкурсы молодых ученых, выставки, региональные конференции, школы для врачей, издает монографии, руководства и клинические рекомендации.

105077, г. Москва, ул. 11 Парковая, д. 32, корп. 4.  
Тел./факс: (495) 465-52-64, 396-06-52

# Современные подходы к консервативной терапии взрослых пациентов с бронхоэктазами

С.Ю. Чикина<sup>1</sup>, С.Н. Авдеев<sup>1,2</sup>

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

## Информация об авторах

**Чикина Светлана Юрьевна** – к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 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

## Резюме

Бронхоэктазы (БЭ) – достаточно распространенное хроническое бронхолегочное заболевание, однако в настоящее время в мире четкие клинические рекомендации по лечению этого заболевания не разработаны, а опубликованная информация не позволяет однозначно оценить эффективность используемых сегодня методов консервативной терапии БЭ. В то же время основной целью ведения пациентов с БЭ является предотвращение обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение качества жизни и замедление прогрессирования заболевания. В данном обзоре проанализирована доступная информация об эффективности и целесообразности применения отдельных групп лекарственных препаратов у пациентов с БЭ, а также немедикаментозных методов улучшения бронхиального клиренса.

**Ключевые слова:** бронхоэктазы, немедикаментозные методы улучшения бронхиального клиренса, муколитические препараты, бронходилататоры, ингаляционные антибактериальные препараты, макролиды.

Для цитирования: Чикина С.Ю., Авдеев С.Н. Современные подходы к консервативной терапии взрослых пациентов с бронхоэктазами. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 71–86. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-71-86

# Current approaches to pharmacological treatment of adult patients with bronchiectasis

Svetlana Yu. Chikina<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Trubetskaya ul. 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

**Svetlana Yu. Chikina**, Candidate of Medicine; Assistant Lecturer, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru

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

## Abstract

Bronchiectasis is a chronic airway disease. Currently, no evidence-based recommendations on pharmacological treatment of bronchiectasis have been developed in the world. Published data is not sufficient to clear assessment of efficacy of pharmacological and non-pharmacological treatment for those patients. The main goals of treatment of bronchiectasis are to prevent exacerbations, to control symptoms, to improve quality of life, and to slow down progression of the disease. This article is a review of published data on efficacy and a role of selected pharmacological therapies of bronchiectasis and bronchial clearance techniques in adult patients.

**Key words:** bronchiectasis, bronchial clearance, mucolytics, bronchodilators, inhaled antibiotics, macrolides.

For citation: Chikina S.Yu., Avdeev S.N. Current approaches to pharmacological treatment of adult patients with bronchiectasis. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 71–86 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-71-86

Бронхоэктазы (БЭ) – это хроническое бронхолегочное заболевание, которое характеризуется кашлем, продукцией мокроты и рецидивирующей бронхиальной инфекцией, а также патологической дилатацией бронхов при рентгеновском исследовании.

БЭ могут сопровождать множество разнообразных заболеваний и патологических состояний. Дилатация бронхов может возникать при первичном структурном дефекте бронхиальной стенки, патологическом повышении давления внутри бронха или

повреждении эластической и хрящевой ткани в стенке бронха в результате воспалительного процесса. Воспалительный процесс в бронхиальной стенке может быть вызван респираторной инфекцией, ингаляционным поражением или эндогенными причинами (например, аутоиммунные заболевания). Легкие непрерывно подвергаются воздействию ингаляционных патогенов; при этом для связывания таких веществ и частиц и удаления их из дыхательных путей эволюционно выработался мощный механизм — в первую очередь это реснитчатый эпителий и подслизистые бокаловидные клетки, секретирующие слизь, которая образует наружный слой жидкости, выстилающей дыхательные пути. Под слоем слизи расположен слой перифилиарной жидкости, окутывающей реснички и обеспечивающей их нормальное функционирование. У здорового человека патогенные вещества и частицы захватываются слизью и транспортируются из дыхательных путей благодаря непрерывно движущимся ресничкам. Любой дефект в мукоцилиарном аппарате приводит к увеличению экспозиции патогенных веществ и частиц, что, в свою очередь, способствует прогрессированию инфекции, воспалению и может стать причиной формирования БЭ [1].

Причины развития БЭ подробно описаны в литературе [1] и включают многочисленные генетически детерминированные заболевания и синдромы — первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз (МВ), дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, врожденные состояния (трахеобронхомалиция), хронические обструктивные заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, острые и хронические инфекции дыхательных путей (туберкулез, нетуберкулезный микобактериоз (НТМ), пневмония, коклюш), системные заболевания (ревматические заболевания, воспалительные заболевания толстого кишечника). В 25–50 % случаев причина появления БЭ остается неизвестной (идиопатические БЭ) [1–3].

Современное понимание патогенеза БЭ основано на концепции «порочного круга», основными компонентами которой являются хроническая бронхиальная инфекция, воспаление, нарушение мукоцилиарного клиренса и структурные повреждения легких (рис. 1). Воспаление в БЭ носит преимущественно нейтрофильный характер, поскольку тесно связано с персистирующей бактериальной инфекцией. Хроническая инфекция дыхательных путей, чаще *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*, реже *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* и *Enterobacteriaceae*, вызывает и поддерживает воспалительные процессы в бронхах. Перманентное обнаружение этих возбудителей в мокроте или бронхоальвеолярном смыве сопровождается нарастанием частоты обострений, снижением качества жизни (КЖ) и повышением летальности [4, 5]. Это особенно актуально для *P. aeruginosa*, при выявлении которой риск летального исхода повышается в 3 раза, а риск госпитализации — почти в 7 раз; при наличии



Рис. 1. Патогенез бронхоэктазов («порочный круг» воспаления)  
Figure 1. The pathophysiology of bronchiectasis (“vicious circle” of inflammation)

указанной инфекции также добавляется примерно 1 обострение на 1 пациента в год [6].

Структурные изменения в бронхолегочной системе при БЭ представляют собой дилатацию бронхов, утолщение бронхиальной стенки и образование слизистых пробок; также могут поражаться мелкие дыхательные пути с развитием эмфиземы. Указанные изменения вкупе с гиперсекрецией и повышенной вязкостью мокроты приводят к ухудшению работы мукоцилиарного клиренса; > 70 % лиц с БЭ ежедневно откашливают мокроту, при этом лечение должно быть направлено на борьбу с застоем бронхиального секрета и образованием слизистых пробок в дыхательных путях, бронхиальной обструкцией и прогрессированием структурных изменений в бронхиальном дереве и окружающей легочной ткани [7].

Бронхиальная обструкция отмечается у > 50 % больных, но также возможны рестриктивные и смешанные нарушения легочной вентиляции, хотя у части пациентов с БЭ легочная функция не нарушена, при этом бронхиальная обструкция и нарушение диффузии газов в легких являются одной из причин одышки. Кроме того, одышка у лиц с БЭ обусловлена физической детренированностью и сопутствующими заболеваниями [8–11]. При одышке снижается повседневная толерантность к физическим нагрузкам (ТФН), что является одним из наиболее важных факторов при прогнозировании летального исхода [5, 12].

В литературе единое определение обострения БЭ отсутствует, однако обострения сопровождаются усилением клинической симптоматики, снижением КЖ, способствуют прогрессированию заболевания и являются основным источником затрат здравоохранения. При обострении усиливаются воспаление в дыхательных путях и системное воспаление [13], ускоряется прогрессирующее повреждение легких [14]. Помимо этого, более тяжелые и частые обострения связаны с более низким КЖ, выраженными повседневными симптомами [15], снижением легочной функции [16] и летальностью [12]. По данным Европейского регистра показано, что около 50 % пациентов с БЭ переносят как минимум 2 обострения в год, а 1/3 больных хотя бы 1 раз в год нуждаются в госпитализации по этому поводу [17].

Таким образом, целью ведения пациентов с БЭ является предотвращение обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение КЖ и замедление прогрессирования заболевания. В данном обзоре литературы проанализированы современные подходы к консервативной терапии БЭ.

Помимо этиологии, больные с БЭ различаются по выраженности клинических проявлений, частоте обострений, степени нарушения легочной функции, колонизации различными микроорганизмами, что, с одной стороны, позволяет говорить о разных фенотипах БЭ, а с другой – является причиной значительной неоднородности результатов клинических исследований. В связи с этим стандартизованное лечение БЭ отсутствует, а доказательства эффективности применяемых сегодня методов, в т. ч. кинези-терапии и длительной терапии макролидами, весьма ограничены.

*J.D.Chalmers et al.* (2015) предложен алгоритм лечения БЭ в зависимости от тяжести одышки и бронхиальной обструкции, вида и выраженности бактериальной колонизации, риска обострений и госпитализаций, распространенности БЭ при лучевом обследовании [3]. Принцип подбора терапии аналогичен пошаговому подходу, который используется в терапии ХОБЛ и БА (рис. 2).

Основные направления консервативной терапии БЭ включают методики, при которых улучшается бронхиальный клиренс, а также противовоспалительную терапию и длительную терапию антибактериальными препаратами (АБП) [3]. БЭ являются хроническим заболеванием, в связи с этим при их лечении во многом могут быть применены следующие общие принципы, используемые при терапии других хронических бронхолегочных заболеваний:

- отказ от курения: 7–18 % пациентов с БЭ являются активными курильщиками, поэтому, как и при любом хроническом бронхолегочном заболевании, курильщикам с БЭ следует настоятельно рекомендовать отказ от курения;
- при БЭ, как и при других хронических бронхолегочных заболеваниях, показана вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, хотя конкретные данные о влиянии вакцинации на течение БЭ отсутствуют;
- терапия сопутствующих и фоновых заболеваний;
- легочная реабилитация, объем которой определяется тяжестью течения болезни и состоянием пациента.

При легком течении БЭ (отсутствие круглогодичных симптомов, редкие обострения) больные не нуждаются в ежедневной лекарственной терапии и использовании методик улучшения бронхиального клиренса; такая терапия необходима только во время обострения. При среднетяжелом течении БЭ (круглогодичные симптомы, легкая / среднетяжелая бронхиальная обструкция, обострения не чаще 2 раз в год, отсутствие госпитализаций по поводу обострения БЭ за предыдущие 2 года) пациент нуждается в ежедневном использовании методик улучшения бронхиального клиренса и ингаляционной терапии, а при частых обострениях возможна длительная антибактериальная терапия (АБТ). При тяжелом течении или сохранении симптомов (недостаточной эффективности терапии предыдущего уровня) к лечению добавляют ингаляционные АБП при персистирующей колонизации *P. aeruginosa*, по показаниям возможно хирургическое лечение, а при развитии хронической дыхательной недостаточности назначается длительная кислородо-

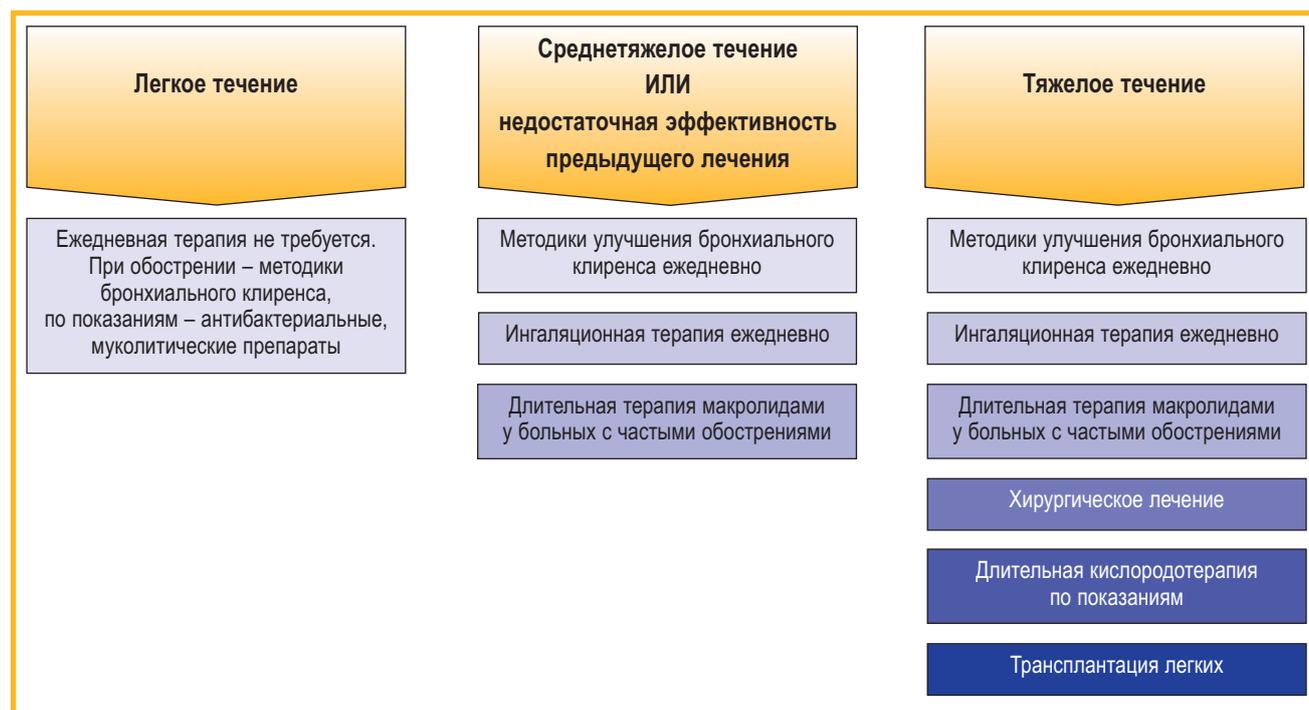


Рис. 2. Алгоритм пошаговой терапии бронхоэктазов (модифицировано из [17])  
Figure 2. The algorithm of stepwise therapy of bronchiectasis (modified from [17])

терапия и обсуждается вопрос о трансплантации легких [3].

К сожалению, эффективность такого подхода в клинических исследованиях не изучалась, а в литературе доказательная информация о его целесообразности отсутствует; данный алгоритм разработан исключительно на клиническом опыте его авторов. Тем не менее указанный подход позволяет не только структурировать достаточно большой объем терапии, предлагаемой для лечения БЭ, но и снизить риск излишних назначений и необоснованного применения лекарственной терапии. Следует помнить, что назначение при БЭ необоснованно большого объема поддерживающей терапии сопряжено с неоправданными затратами времени и финансовых средств, что при отсутствии ощутимого улучшения неизбежно приведет к тому, что такие рекомендации не будут выполняться в полном объеме, а взаимопонимание между пациентом и врачом ухудшится.

### Немедикаментозные методы улучшения бронхиального клиренса

Немедикаментозные методы, улучшающие бронхиальный клиренс (НМБК), направлены на улучшение эвакуации мокроты из бронхиального дерева с помощью нелекарственных средств. Существует немало подобных методов, включая дренажные положения тела, разнообразные дыхательные упражнения, аппараты, создающие положительное давление в дыхательных путях на выдохе, осцилляции и внешние воздействия на грудную стенку. Механизмы стимуляции мукоцилиарного клиренса при этом состоят в изменении легочных объемов, внутрилегочного давления и / или экспираторного потока, использовании гравитации либо в непосредственном воздействии компрессией или вибрацией на грудную стенку снаружи. При этих воздействиях меняются вязкоэластические свойства бронхиального секрета, могут усиливаться газожидкостное взаимодействие и частота биения ресничек бронхиального эпителия. В то же время клинические эффекты этих методов остаются неоднозначными. Проблемы в установлении эффективности подобных методов заключается в гетерогенности клинической картины и клинического течения БЭ у разных больных, включая разный объем мокроты и разную степень нарушения легочной вентиляции. Кроме того, эффективность лечения зависит от выраженности респираторных симптомов, степени воспаления и вида инфекции в дыхательных путях.

Эффективность различных НМБК проанализирована в систематическом обзоре библиотеки *Cochrane*. В обзор включены 7 параллельных и перекрестных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), по данным которых НМБК сравнивались с отсутствием такого лечения, имитацией НМБК или целенаправленным откашливанием у пациентов с БЭ ( $n = 102$ ) в стабильном состоянии [18]. Длительность применения НМБК различалась — от однократного до более продолжи-

тельного (от 15–21 дней до 12 нед.). В исследованиях применялись и сравнивались в разных сочетаниях следующие НМБК:

- приборы, создающие положительное давление на выдохе (PEP) и высокочастотные осцилляции в дыхательных путях («Флаттер», «Акапелла», «Аэробика» и т. п.). При таком воздействии у лиц с БЭ и гиперсекрецией снижается вязкость бронхиального секрета и облегчается его удаление из дыхательных путей;
- методика медленного выдоха при открытом надгортаннике (МВОН), которая состоит в выполнении МВОН от уровня функциональной остаточной емкости до уровня остаточного объема легких в положении больного лежа на боку на пораженной стороне. Механизм действия данной методики заключается в повышении сопротивления дыхательных путей и взаимодействии воздушного потока и жидкости (бронхиальной слизи). Бронхиальное сопротивление повышается за счет давления 2-го, расположенного выше легкого и средостения и, как результат, давления купола диафрагмы расположенной выше половины грудной клетки. В этих условиях МВОН позволяет избежать коллабирования дыхательных путей нижележащего пораженного легкого [19]. При дыхании пациент должен контролировать скорость выдоха, чтобы не допустить перекрытия дыхательных путей. В отличие от обычного дренажного положения, бронхиальный секрет не опускается вниз под действием гравитации, а наоборот, поднимается к проксимальным отделам дыхательных путей [20];
- высокочастотные осцилляции грудной стенки;
- дренажное положение тела.

Во всех исследованиях при использовании методов высокочастотной осцилляции грудной стенки, PEP с осцилляциями, МВОН и других НМБК наблюдались уменьшение кашля и одышки, облегчение откашливания мокроты и значительное увеличение ее объема через 1–24 ч после сеанса. Об улучшении КЖ на фоне НМБК сообщается в большинстве работ. В то же время эти методики не повлияли на выраженность бронхиальной обструкции, хотя в некоторых исследованиях сообщается об уменьшении гиперинфляции легких (снижение функциональной остаточной и общей емкости легких, остаточного объема легких и соотношения инспираторной емкости и общей емкости легких). Все положительные эффекты НМБК быстро исчезали после прекращения лечения.

НМБК не оказывали влияния на газовый состав артериальной крови (парциальное напряжение кислорода и углекислого газа) и частоту обострений, однако наблюдение пациента в проанализированных исследованиях прекращалось сразу после завершения курса лечения; однако для оценки частоты обострений после курса НМБК его длительность была явно недостаточной.

О побочных эффектах НМБК не сообщается ни в одном исследовании.

К сожалению, малочисленность и неоднородность исследований по дизайну, продолжительности лечения, используемым приборам и конечным показателям не позволили суммировать полученные в них результаты и выработать единое заключение об эффективности НМБК в лечении БЭ.

В другом систематическом обзоре библиотеки *Cochrane* теми же авторами проанализировано влияние методик создания РЕР на КЖ, частоту обострений и госпитализаций у пациентов с БЭ по сравнению с другими НМБК [21]. В анализ вошли 9 рандомизированных параллельных или перекрестных исследований ( $n = 213$ ). В исследованиях использовались РЕР с осцилляциями (приборы «Акапелла» или «Флаттер») либо без осцилляций. Используемые для сравнения в разных исследованиях НМБК различались.

Ежедневное использование РЕР в течение 4 нед. сопровождалось улучшением КЖ по сравнению с методикой активных циклов дыхания. Минимальное РЕР (3 занятия в течение 1 нед.) и РЕР с осцилляциями, используемые дважды в день в течение 4 нед., привели к такому же улучшению КЖ, связанному с кашлем, как и МВОН или аутогенный дренаж. Объем мокроты в исследованиях менялся по-разному — от значительного увеличения на фоне РЕР до сопоставимых количеств при использовании РЕР и других НМБК. Статические и динамические легочные объемы и параметры газообмена менялись одинаково на фоне использования РЕР и других НМБК. Опубликованные данные для установления влияния РЕР на частоту обострений и госпитализаций оказались недостаточными. Метаанализ не был выполнен из-за гетерогенности исследований. Сделан вывод, что влияние РЕР на КЖ, одышку, откашливание мокроты и легочную функцию аналогично другим НМБК, однако для выбора наиболее и наименее предпочтительных НМБК при БЭ существующей на сегодня информации недостаточно [21].

Опубликованы результаты плацебо-контролируемого РКИ (2018), посвященного методике МВОН при БЭ [19], отличительной особенностью которого являются его продолжительность (12 мес.) и использование только одной методики НМБК. У пациентов с БЭ ( $n = 22$ ) в условиях стационара под наблюдением врача-реабилитолога 2 раза в день по 15 мин применялась методика МВОН. В случае двусторонних БЭ время занятий увеличивалось до 30 мин (по 15 мин для каждого легкого). Пациенты с БЭ, рандомизированные в группу плацебо ( $n = 22$ ), 2 раза в день по 15 мин выполняли физические упражнения, направленные на растяжение мышц верхних конечностей и грудной клетки. При использовании методики МВОН в течение 1 года, начиная с 1-го дня лечения, наблюдалось увеличение объема мокроты, уменьшение выраженности кашля и, что особенно важно, снижение числа обострений с 2 (1–3,25) до 1 (0–2). В группе плацебо ( $p = 0,042$ ) число обострений, наоборот, возросло с 1 (0,75–2,25) до 2 (1–3). Одновременно у лиц группы МВОН улуч-

шилось КЖ, оцененное по шкале респираторного вопросника Клиники Святого Георгия для больных ХОБЛ. Сообщается также о 80%-ной приверженности лечению в группе МВОН по сравнению с 75 % в группе плацебо ( $p = 0,047$ ). Однако пока это единственное исследование такого дизайна и его результаты нуждаются в подтверждении.

Экспертами Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS) в последних клинических рекомендациях по ведению взрослых лиц с БЭ при хроническом продуктивном кашле или трудном откашливании мокроты рекомендуется использовать методики, улучшающие бронхиальный клиренс, с частотой занятий 1–2 раза ежедневно (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*). По мнению экспертов, взрослые с БЭ со сниженной ТФН должны вовлекаться в программы легочной реабилитации и регулярно заниматься физическими тренировками. Все мероприятия должны быть направлены на уменьшение симптомов и улучшение ТФН (*сильная рекомендация, высокое качество доказательств*) [22].

Учитывая широкий спектр НМБК, врач должен рекомендовать те из них, которые будут приемлемыми для данного пациента с учетом его пожеланий, образа жизни, стоимости оборудования, затрат времени и т. д.

## Ингаляционная терапия

Ингаляционная терапия при БЭ используется прежде всего для облегчения откашливания мокроты. Наиболее широко с этой целью применяются ингаляции осмотических препаратов (изотонический (ИР) и гипертонический (ГР) растворы натрия хлорида (NaCl), маннитол) и некоторых муколитических препаратов (N-ацетилцистеин (NAC), дорназа альфа). Прием осмотических препаратов позволяет повысить гидратацию поверхности бронхиального эпителия и увеличить толщину слоя выстилающей ее жидкости, ускорив тем самым продвижение слизи по дыхательным путям. Воздействие ингаляционных муколитических препаратов направлено непосредственно на бронхиальный секрет, снижая его вязкость за счет химического взаимодействия с муцинами (NAC) или ДНК (дорназа альфа).

### Гипертонический и изотонический растворы натрия хлорида

При ингаляции 3%-го ГР через небулайзер в течение 3 нед. влияния на частоту кашля не наблюдалось, однако установлено значительное облегчение откашливания мокроты [23]. В небольших исследованиях ( $n = 68$ ) [23] на фоне ежедневных ингаляций ГР NaCl в течение 3 мес. показано достоверное уменьшение частоты обострений БЭ и госпитализаций по сравнению с плацебо, однако через 12 мес. эта разница нивелировалась.

Применение ИР NaCl изучалось в основном в сравнении с ГР NaCl. В систематический обзор *A. Hart et al.* включены 4 РКИ ( $n = 113$ ). Длительность

лечения составляла от 7 дней до 12 мес. [24]. Увеличение объема откашливаемой мокроты и облегчение ее откашливания в меньшей степени наблюдалось в случае ингаляции ИР по сравнению с ГР. Тем не менее при ингаляции обоих растворов кашель уменьшался в одинаковой степени как через 3, так и через 12 мес. лечения [24].

В исследовании [25] отмечена меньшая частота обострений на фоне лечения ГР NaCl (2,14 обострения в год), чем на фоне лечения ИР (4,85 обострения в год), тогда как в исследовании [26] общее число обострений за 12 мес., число обострений, при которых требовалось назначение АБП, длительность обострений, а также число госпитализаций не различались между этими вариантами терапии.

По данным исследований также отмечены различия влияния ингаляций ГР и ИР NaCl на легочную функцию. В систематическом обзоре *B.J. Tarrant et al.* легочная функция через 3 мес. лечения на фоне ингаляций ГР значительно улучшилась по сравнению с ИР, но после исключения исследований с недостаточным числом больных этот эффект не наблюдался. В исследованиях, по данным которых показано улучшение легочной функции через 3 мес. ингаляций ГР, через 12 мес. лечения этот эффект также не определялся [23]. *F.Kellett et al.* и *C.H.Nicolson et al.* также не выявлено различий влияния ИР и ГР при БЭ на легочную функцию [26, 27], хотя работе *F.Kellett et al.* [25] через 3 мес. ингаляций ГР показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) улучшились на 11,23 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 8,6–13,9 %), а объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>) – на 15,1 % (8,2–22,0 %).

Однозначное мнение о влиянии ИР и ГР на потребность в АБП также отсутствует. В исследовании *F.Kellett et al.* у пациентов с БЭ, получавших ингаляции ГР, потребность в АБП значительно снизилась по сравнению с группой больных, получавших ингаляции ИР (2,4 курса vs 5,4 курса в год;  $p < 0,05$ ) [25], тогда как *C.H.Nicolson et al.* различий в потребности в АБП на фоне этих 2 вариантов лечения не выявлено [26].

Влияние ГР и ИР NaCl на бактериальную колонизацию бронхиального дерева оценивалось в единственном исследовании *C.H.Nicolson et al.* Через 12 мес. ингаляций 3%-го ГР либо ИР NaCl число образцов мокроты с колонизацией патогенными микроорганизмами уменьшилось с 55 и 60 % до 15 % в обеих группах соответственно [26].

Авторами всех систематических обзоров сделан вывод о том, что опубликованные исследования слишком малы, непродолжительны и неоднородны по дизайну и характеристикам пациентов, а результаты их неоднозначны, что не позволяет осуществить суммарный анализ влияния этих ингаляционных препаратов на частоту обострений и госпитализаций и потребность в АБП [23, 24].

Побочными эффектами ингаляционной терапии ГР NaCl были бронхоспазм, кашель, стеснение в груди и сердечно-сосудистые симптомы [23].

В связи с этим представляется целесообразным предлагать ингаляции ГР использованием бронходилатационных препаратов. При ингаляциях ИР никаких побочных эффектов не отмечено [23].

Совсем недавно опубликованы 2 исследования эффективности и безопасности применения ГР NaCl в сочетании с гиалуроновой кислотой (ГК) при БЭ. ГК – глюкозаминогликан, способный уменьшать индуцированный эластазой бронхоспазм и нормализовать водный баланс в дыхательных путях [28]. Терапия ингаляционными ИР, 7%-ным ГР NaCl и комбинацией 7%-го ГР NaCl с ГК (0,1%-ный раствор гиалуроната натрия) сравнивалась в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании [28] у взрослых амбулаторных пациентов с БЭ ( $n = 23$ ) в стабильном состоянии. Ингаляции проводились 1 раз в сутки в течение 4 дней; за 15 мин до ингаляций пациенты получали 200 мкг сальбутамола. При ингаляции ГР как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГК отмечено значительное увеличение объема мокроты непосредственно во время ингаляций по сравнению с ИР, тогда как после ингаляций в течение всего дня объем мокроты в этих группах существенно уменьшался, особенно в группе монотерапии ГР. Выраженность кашля и легочная функция не изменялись ни в одной из групп. Переносимость комбинированных ингаляций ГР NaCl и ГК была несколько лучше по сравнению с таковой при получении только ГР; наиболее частыми побочными эффектами были раздражение в горле и кашель. Сделан вывод о сходной эффективности ингаляций ГР NaCl и его комбинации с ГК при более благоприятном профиле безопасности комбинированной терапии [28].

В наблюдательном открытом проспективном исследовании [29] сравнивалась безопасность применения 7%-го раствора NaCl и его комбинации с 0,1%-ным раствором ГК. Исследование с участием взрослых пациентов с БЭ ( $n = 137$ ) в стабильном состоянии проводилось в условиях реальной клинической практики и продолжалось в течение 4 нед. Клинические эффекты лечения (объем мокроты, бактериальная колонизация и т. д.) не анализировались. Интересно, что из 45 пациентов с непереносимостью ингаляций 7%-го раствора NaCl закончить исследование смогли 57,8 %, которые получали ингаляции комбинацией 7%-го ГР и ГК, тогда как непереносимость 7%-го раствора NaCl достигала 68,9 %, несмотря на предварительную ингаляцию 200 мкг сальбутамола. В основном это были лица со сниженной легочной функцией. Точные механизмы, благодаря которым при приеме ГК уменьшается выраженность побочных эффектов ГР NaCl и улучшается его переносимость, пока не остаются неясными [29].

**Маннитол** при БЭ применяется в виде порошкового ингалятора. Благодаря осмотической активности он усиливает поступление воды в просвет дыхательных путей, за счет чего увеличивается толщина слоя жидкости, выстилающей поверхность бронхиального эпителия, и ускоряется транспорт бронхиального секрета. Кроме этого, предполагается, что

маннитол способен стимулировать высвобождение медиаторов, повышающих частоту биения ресничек бронхиального эпителия, а также разрывать водородные связи между молекулами муцинов [1].

В систематическом обзоре *B.J.Tarrant et al.* [23] при приеме маннитола через 52 нед. лечения число госпитализаций и обострений по сравнению с плацебо достоверно не изменилось; не наблюдалось также влияния на легочную функцию пациентов с БЭ ни через 12 нед., ни через 12 мес. (52 нед.) лечения, хотя в исследовании [30] на фоне лечения маннитолом число лиц, переносивших обострения в течение 1 года, уменьшилось с 31,3 до 21,9 % ( $p = 0,027$ ); также со 124 до 165 дней увеличилось время до очередного обострения ( $p = 0,021$ ). При ингаляциях маннитола у пациентов с БЭ в течение 12 нед. достоверно улучшилась ТФН (+ 22,3 м в шаттл-тесте с возрастающей нагрузкой) по сравнению с плацебо и, хотя колонизация мокроты по сравнению с плацебо не изменилась, достоверно с 52,7 до 13,1 % уменьшилась частота обнаружения патогенных микроорганизмов [30].

**Дорназа альфа**, при приеме которой у больных МВ эффективно улучшается легочная функция и снижается частота обострений [31], при БЭ оказалась неэффективной. В исследовании *A.E.O'Donnell et al.* у лиц с немукосцидозными БЭ на фоне терапии дорназой альфа в дозе 2,5 мг в течение 24 нед. отмечено нарастание частоты обострений (относительный риск (*relative risk* – RR) – 1,35; 95%-ный ДИ – 1,01–1,79), снижение легочной функции, увеличение числа госпитализаций и потребности в АБП по сравнению с плацебо [32]. При увеличении дозы препарата до 5 мг в сутки показатели легочной функции, КЖ, вязкость мокроты и выраженность одышки также не различались в группах активного лечения и плацебо [33].

В систематическом обзоре *B.J.Tarrant et al.* через 24 нед. лечения дорназой альфа риск обострений в целом составил 0,95 vs 0,71 в группе плацебо (RR – 1,35), частота госпитализаций – 0,39 и 0,21 соответственно (RR – 1,85), а ОФВ<sub>1</sub> снизился на 1,8 % ( $p < 0,05$ ) при отсутствии влияния на КЖ, мукоцилиарный клиренс и гнойный характер мокроты [23]. В связи с полученными результатами экспертами ERS применять рекомбинантную человеческую ДНКазу (дорназа альфа) у взрослых с немукосцидозными БЭ не рекомендуется (*сильная рекомендация, среднее качество доказательств*) [22].

Несмотря на широкое применение НАС в клинической практике, в доступной литературе исследования об использовании ингаляционного НАС при БЭ отсутствуют [3].

### Бронхолитические препараты

Роль бронхолитических препаратов при лечении БЭ оценивалась всего в нескольких исследованиях. В исследовании *J.A.Hassan et al.* (1999) изучался острый бронходилатационный ответ на терапию короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами (КДБА) (фенотерол) и антихолинергическими препаратами

(ипратропия бромид) в разных дозах. Из пациентов с БЭ ( $n = 24$ ) положительный бронходилатационный тест (прирост ОФВ<sub>1</sub> > 15 %) получен в 45,8 % случаев, при этом в 54,2 % из них отмечен положительный кожный тест с панелью из 9 аллергенов [34].

*H.J.Jeong et al.* выполнено ретроспективное исследование с участием взрослых пациентов с БЭ ( $n = 166$ ), которые по назначению лечащих врачей в течение 3–12 мес. получали длительно действующие  $\beta$ -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) или ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Исходно положительный бронходилатационный тест был получен в 25,3 % случаев. Через 3–12 мес. лечения легочная функция достоверно улучшилась в 34,3 % случаев (прирост ОФВ<sub>1</sub> как минимум на 12 % и на 200 мл от исходного). Среди этих больных преобладали мужчины, бывшие или активные курильщики с исходно более низкой легочной функцией [35]. Сделан вывод, что при БЭ и положительном бронходилатационном тесте имеются прямые показания к назначению длительно действующих бронходилататоров, однако в случае отрицательного бронходилатационного теста и бронхиальной обструкции при приеме этих препаратов также может быть получен положительный эффект.

Эксперты ERS полагают, что длительно действующие бронходилататоры не должны назначаться взрослым больным с БЭ в обязательном порядке (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*), но могут использоваться при выраженной одышке (*слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств*). Доказательства целесообразности применения бронходилататоров у пациентов с БЭ, не испытывающих одышку, отсутствуют [22]. Кроме того, бронходилататоры могут применяться перед занятиями дыхательной гимнастикой, ингаляциями мукоактивных препаратов и АБП для улучшения переносимости терапии (*качественная клиническая практика, непрямые доказательства*). С другой стороны, если БЭ сопутствуют другим обструктивным заболеваниям легких (БА, ХОБЛ), их наличие не должно служить поводом для прекращения бронходилатационной терапии (*качественная клиническая практика, непрямые доказательства*) [22].

### Ингаляционные глюкокортикостероиды

Несколько исследований последних лет были посвящены роли иГКС в терапии БЭ.

Первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование выполнено *K.W.Tsang et al.* (1999). Пациенты с БЭ получали ингаляционный флутиказон 500 мкг 2 раза в день или плацебо в течение 4 нед. По окончании лечения у лиц, получавших флутиказон, достоверно снизилась концентрация интерлейкина (IL)-1, IL-8 и лейкотриена В<sub>4</sub> в мокроте и недостоверно – концентрация фактора некроза опухоли- $\alpha$  по сравнению с группой плацебо. В то же время число лейкоцитов и бактериальная нагрузка в мокроте, а также легочная функция не изменились [36]. Полученные

результаты отнесены на счет непродолжительного срока исследования; при этом в 2005 г. выполнено аналогичное исследование длительностью 12 мес. Через 12 мес. лечения ингаляционным флутиказоном в дозе 500 мкг в сутки у пациентов с БЭ ( $n = 86$ ) достоверных различий между группами флутиказона и плацебо по частоте обострений, легочной функции и степени гнойности мокроты, включая лиц с инфекцией *P. aeruginosa*, снова не получено, хотя терапия флутиказоном привела к некоторому уменьшению кашля [36].

Эффективность применения разных доз иГКС (флутиказона пропионат 250 или 500 мкг 2 раза в день) в течение 6 мес. по сравнению с отсутствием лечения иГКС у пациентов с БЭ ( $n = 93$ ) оценивалась М.А.Мартинез-Гарсия *et al.* [37]. За период лечения ни в одной из групп не наблюдалось достоверных изменений легочной функции, колонизации микроорганизмами в мокроте, частоты и тяжести обострений, хотя уже через 1 мес. лечения отмечено значительно уменьшение одышки, кашля, объема мокроты, потребности в КДБА и улучшения КЖ, причем эти эффекты были достоверно более выражены при приеме флутиказона в дозе 1 000 мкг в сутки по сравнению с 500 мкг в сутки. Эти улучшения сохранялись до конца исследования. Однако частота побочных эффектов была выше при более высокой дозе иГКС.

По данным систематического обзора библиотеки *Cochrane* (2018), включившего 7 РКИ с участием взрослых пациентов с БЭ ( $n = 380$ ), в большинстве исследований влияния иГКС на легочную функцию и частоту обострений БЭ не получено. В то же время разные конечные показатели и продолжительность исследований, небольшие размеры выборок, высокий риск систематических ошибок, заложенный в дизайне некоторых исследований, и малочисленность самих исследований не позволили рекомендовать иГКС для повседневной терапии БЭ. При оценке по системе GRADE также отмечено низкое качество полученных результатов [38].

При проведении более поздних исследований в терапии БЭ использовались фиксированные комбинации иГКС / ДДБА и более дифференцированно анализировались результаты. Так, для участия в наблюдательном исследовании *P.Wei et al.* отбирались только лица с частыми обострениями ( $\geq 2$  в год), при этом группы пациентов с разной тяжестью бронхиальной обструкции и наличием / отсутствием инфекции *P. aeruginosa* анализировались отдельно, аналогично принципам назначения иГКС при ХОБЛ [39]. Часть больных ( $n = 60$ ) получили стандартную терапию и фиксированную комбинацию иГКС / ДДБА (флутиказон / сальметерол 250 мкг 2 раза в день) в течение 12 мес., остальные ( $n = 60$ ) – только стандартную терапию. На фоне добавления комбинации иГКС / ДДБА к стандартной терапии достоверно уменьшилась частота обострений (1 (0–2) vs 2 (1–4) в контрольной группе;  $p = 0,021$ ). Легочная функция улучшилась при исходно тяжелой бронхиальной обструкции (0,76 мл

vs –0,1 мл в контрольной группе;  $p = 0,001$ ); аналогичная тенденция выявлена и в случаях с инфекцией *P. aeruginosa*. Достоверной динамики легочной функции при исходно более легкой бронхиальной обструкции не получено.

При добавлении иГКС / ДДБА к стандартной терапии БЭ наблюдалось уменьшение одышки, потребности в КДБА и улучшение КЖ. Терапия не оказала влияния на микробиологический спектр мокроты, в то же время роста грибковой инфекции на фоне терапии иГКС не отмечено. При добавлении иГКС / ДДБА к терапии БЭ установлено уменьшение клинических симптомов и снижение частоты обострений, а при хронической инфекции *P. aeruginosa* и тяжелой бронхиальной обструкции – замедление скорости снижения легочной функции [39].

Похожие результаты опубликованы в исследовании М.А.Мартинез-Гарсия *et al.* При сравнении эффективности и безопасности высоких доз иГКС (будесонид 1 600 мкг в сутки) с фиксированной комбинацией иГКС / ДДБА (будесонид / формотерол 18 / 640 мкг в сутки) через 12 мес. лечения в группе комбинированной терапии выявлено более выраженное уменьшение одышки, кашля и потребности в КДБА, аналогичным образом изменилось и КЖ. В исследовании доказана более высокая эффективность комбинированной терапии иГКС / ДДБА по сравнению с терапией только иГКС при одновременном снижении частоты побочных эффектов, связанных с терапией иГКС [40].

Таким образом, при добавлении к терапии больных БЭ без БА фиксированной комбинации иГКС / ДДБА, так же, как при ХОБЛ и тяжелой бронхиальной обструкции и частых обострениях ( $\geq 2$  эпизодов в год), наблюдаются уменьшение выраженности симптомов, частоты обострений и замедление скорости снижения легочной функции.

Некоторыми исследователями высказываются опасения, что при любой ингаляционной терапии БЭ повышается риск кровохарканья. *J.K.Lee et al.* (2014) опубликованы результаты ретроспективного перекрестного исследования «случай–контроль» с участием пациентов с БЭ ( $n = 192$ ; средний возраст – 68 лет), госпитализированных по поводу кровохарканья. Проанализированы случаи использования различных ингаляторов – фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА (флутиказон / сальметерол и будесонид / формотерол), ДДАХП (тиотропия бромид) и КДБА (сальбутамол) и их влияние на риск развития кровохарканья [41]. Средний период от последнего назначения ингаляционной терапии до развития кровохарканья составил 53 дня. В период использования ингаляторов риск кровохарканья возрастал в 3,5 раза (отношение шансов (*odds ratio* – OR) – 3,51; 95%-ный ДИ – 1,96–6,28) по сравнению с контрольным периодом (180–210 дней до развития кровохарканья). Риск кровохарканья был сходным для комбинаций иГКС / ДДБА и КДБА (OR – 2,62; 95%-ный ДИ – 1,25–5,45) и 2,51; 95%-ный ДИ – 2,23–5,15 соответственно), тогда как прием тиотропия бромида не оказывал достоверного влияния на

риск кровохарканья (OR – 1,50; 95%-ный ДИ – 0,68–3,32).

Аналогичные результаты опубликованы *E.J.Jang et al.* (2015). В ретроспективном исследовании «случай–контроль» проанализированы данные пациентов с БЭ ( $n = 62\ 530$ ), перенесших кровохарканье ( $n = 6\ 180$ ), и тщательно подобранного контроля ( $n = 27\ 486$ ). При использовании короткодействующих антихолинергических ингаляционных препаратов риск кровохарканья повышался в 1,6 раза (OR – 1,6; 95%-ный ДИ – 1,1–1,4), при приеме ДДАХП и КДБА – в 1,2 раза (OR – 1,2; 95%-ный ДИ – 1,1–1,2; OR – 1,2; 95%-ный ДИ – 1,1–1,2 соответственно) в прямой зависимости от дозы препарата [42]. Объяснения полученным результатам не найдено, однако сделано предположение, что причина кроется в вазодилатирующем влиянии  $\beta$ -агонистов. ДДАХП тоже оказывают вазодилатирующее воздействие, однако оно гораздо менее выражено, чем у  $\beta$ -агонистов [41]. Интересно, что такие факторы, как сопутствующая патология, выраженность бронхиальной обструкции и тяжесть БЭ не оказывали влияния на риск кровохарканья [41].

Данная информация может послужить поводом для новых исследований, но пока эксперты ERS считают, что ингаляционная терапия при БЭ достаточно безопасна, а риск осложнений низок. В то же время эксперты полагают, что иГКС не являются обязательным компонентом терапии взрослых пациентов с БЭ (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*), однако если эти препараты необходимы для лечения сопутствующих БА или ХОБЛ, наличие БЭ не должно рассматриваться как противопоказание к такой терапии (*совет качественной клинической практики, косвенные доказательства*) [22].

### Ингаляционные антибактериальные препараты

При обострениях немуковисцидозных БЭ используются пероральные и внутривенные АБП. Плацебо-контролируемые РКИ эффективности АБТ как таковой при обострениях БЭ отсутствуют [43], хотя специалистами ERS и Британского торакального общества рекомендуется назначать АБП при обострении БЭ, которые сопровождаются нарастанием клинических симптомов (усиление кашля и гнойного характера мокроты, увеличение объема и ухудшение ее откашливания), присоединением хрипов, одышки, кровохарканья или без таковых, системных воспалительных реакций на фоне обострения [43]. Эксперты делают акцент на том, что наличие гнойной или слизисто-гнойной мокроты либо выделение в мокроте патогенных микроорганизмов в отсутствие других перечисленных признаков не является показанием к назначению АБТ [43]. Рекомендация длительности АБТ при обострении составляет 14 дней [22].

Разработаны также стратегии долговременной АБТ при БЭ, прежде всего, с целью эрадикации *P. aeruginosa* и метициллин-резистентного *S. aureus* либо снижения хронической бактериальной коло-

низации и уменьшения выраженности клинических симптомов и частоты обострений [44]. В стратегии долговременной АБТ предпочтение отдается ингаляционным АБП, которые позволяют создать высокую концентрацию препарата в дыхательных путях при снижении системной абсорбции и уменьшении риска системных побочных эффектов. В то же время хроническое воспаление в дыхательных путях может вызывать бронхоконстрикцию, которая наряду с образованием слизистых пробок в бронхах может затруднить поступление ингаляционных АБП в бронхиальное дерево [44].

Первоначально для ингаляционной терапии использовались внутривенные лекарственные формы АБП, что было не вполне правильно, т. к. растворы для ингаляций не должны содержать консервантов, должны быть апиrogenными и иметь определенную рН, приближенную к нейтральной, а также определенную осмолярность для минимизации негативных реакций дыхательных путей (кашель, бронхоспазм) и улучшения поступления препарата в дистальные отделы бронхиального дерева [45]. В настоящее время существуют специальные ингаляционные лекарственные формы тобрамицина, гентамицина, амикацина, колистиметата (колистина), азтреонама и ципрофлоксацина. Тобрамицин, колистин и ципрофлоксацин используются в виде порошковых ингаляторов или растворов для небулайзера, гентамицин, амикацин и азтреонам – в виде растворов для небулайзера.

В систематический обзор и метаанализ *A.M. Brodt et al.* вошли 12 РКИ с участием взрослых пациентов с немуковисцидозными БЭ ( $n = 1\ 264$ ) в клинически стабильном состоянии, но с признаками хронической инфекции дыхательных путей, которые получали ингаляционные амикацин, азтреонам, ципрофлоксацин, колистин, гентамицин или тобрамицин. Длительность лечения составила от 4 нед. до 12 мес. Получена достоверная разница степени снижения бактериальной нагрузки в мокроте на фоне лечения этими АБП (RR – 4,2; 95%-ный ДИ – 1,62–10,64;  $p = 0,003$ ) по сравнению с лечением в контрольных группах с максимальным эффектом от ципрофлоксацина и минимальным – от колистина; аминогликозиды занимали промежуточное положение. Этот эффект не зависел от вида колонизирующего микроорганизма и был одинаковым при инфицировании как *P. aeruginosa*, так и другими патогенными возбудителями [46]. Однако серьезной проблемой ингаляционной АБТ является возврат плотности бактериальной нагрузки *P. aeruginosa* в мокроте к исходным значениям спустя короткое время (от нескольких дней до 3 мес.) после завершения курса эффективной терапии [47].

В России эффективность ингаляционных АБП у взрослых лиц с немуковисцидозными БЭ изучалась в единичных исследованиях. Описана серия из 3 клинических случаев (2011) лечения взрослых пациентов с немуковисцидозными БЭ, инфицированных *P. aeruginosa*, небулизированным тобрамицином в течение 14 дней, при этом наблюдение про-

должалось еще в течение 2,5 мес. после завершения АБТ [48]. В результате у 1 из 3 пациентов удалось эрадикаровать *P. aeruginosa*, однако к концу наблюдения этот возбудитель снова определялся в мокроте; в 2 случаях бактериальная нагрузка в мокроте уменьшилась. Ингаляционный тобрамицин привел к клиническому улучшению (уменьшение объема мокроты в 2–3 раза) и снижению уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови.

Комбинированный препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат представляет собой сочетание муколитического препарата НАС и АБП тиамфеникола и предназначен не просто для муколитической терапии, а непосредственно для лечения острой инфекции верхних и нижних дыхательных путей. У взрослых с БЭ препарат мало использовался в клинических исследованиях, поэтому о его эффективности можно судить лишь по отдельных результатам, к сожалению, невысокого доказательного уровня. Российские ученые С.И. Овчаренко и В.А. Капустина применяли тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат в терапии взрослых лиц с обострением немукковисцидозных БЭ в течение 6 дней [49]. Исследование было открытым нерандомизированным, больные с БЭ ( $n = 10$ ) составляли одну из групп. На фоне терапии уменьшилась клиническая симптоматика, оцененная в баллах, достоверно снизился уровень СРБ в крови и лейкоцитоз мокроты, достигнута эрадикация *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Отмечены хорошая переносимость ингаляций и отсутствие не только негативного влияния на легочную функцию, но и клинических проявлений бронхоспазма.

Эрадикация *P. aeruginosa* возможна только в случае недавнего инфицирования. При хронической инфекции эрадикацию *P. aeruginosa* крайне сложно, поэтому в такой ситуации АБТ проводится с целью снижения бактериальной нагрузки в мокроте, уменьшения воспаления в дыхательных путях и предотвращения обострения [45]. При использовании практически всех ингаляционных АБП при немукковисцидозных БЭ значительно уменьшался риск обострений по сравнению с контрольными группами (RR – 0,72; 95%-ный ДИ – 0,55–0,94;  $p = 0,02$ ) [46]. Время до развития очередного обострения составило 168 дней при лечении колистином vs 103 дней в группах плацебо ( $p = 0,038$ ) [50] и 120 дней vs 61,5 дня при лечении гентамицином или плацебо соответственно ( $p = 0,02$ ) [51].

Опубликованы результаты 2 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых международных исследований III фазы в параллельных группах RESPIRE-1 и RESPIRE-2 (2018), по результатам которых в течение 48 нед. оценивалось влияние порошкового ингалятора ципрофлоксацина на обострения у лиц с немукковисцидозными БЭ, перенесшими  $\geq 2$  обострений за предшествующие 12 мес. При включении в исследование высевались как *P. aeruginosa*, так и непсевдомонадные микроорганизмы (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia*

*cepacia*). Ингаляционный ципрофлоксацин назначался 2 раза в день 14-дневными курсами с интервалами в 14 дней либо 28-дневными курсами с интервалами в 28 дней [52, 53]. По данным исследования RESPIRE-1, при использовании ингаляционного ципрофлоксацина в режиме дозирования «14 дней через 14 дней» частота обострений достоверно снизилась на 39 % по сравнению с плацебо и увеличилось время до развития очередного обострения ( $> 336$  дней vs 186 дней в группе плацебо (риск обострений (*hazard ratio*) – 0,53; 97,5%-ный ДИ – 0,36–0,80;  $p = 0,0005$ ), однако при режиме дозирования «28 дней через 28 дней» достоверных отличий от группы плацебо по этим показателям не получено [52]. В исследовании RESPIRE-2 с тем же дизайном, но при наборе пациентов в других странах, в основном в Азии и Восточной Европе, и другой статистической обработкой результатов достоверных отличий от плацебо ни при одном из режимов терапии не получено [53]. Несовпадение результатов объясняется значительной этнической, географической и эндофенотипической гетерогенностью заболевания [54].

В последние годы разработаны новые лекарственные формы для некоторых ингаляционных АБП – препараты с двойным высвобождением, которые представляют собой комбинацию липосомальной (инкапсулированной) и обычной (свободной) форм АБП. Свободный компонент начинает действовать сразу после ингаляции, а липосомальный высвобождается медленно, в течение 24 ч. Это повышает удобство лечения, т. к. позволяет назначать препарат 1 раз в сутки вместо 2–3 ежедневных ингаляций, а также достичь стабильной концентрации АБП в дыхательных путях при минимизации местных и системных побочных эффектов [55]. В настоящее время опубликованы результаты клинических исследований с применением ципрофлоксацина с двойным высвобождением.

В РКИ II фазы ORBIT-2 больные получали препарат в течение 3 циклов «28 дней через 28 дней». Препарат проявил мощную антипсевдомонадную активность – через 28 дней лечения плотность *P. aeruginosa* в мокроте снизилась в среднем на  $-4,2 \pm 3,7 \log_{10}$  КОЕ / г по сравнению с  $-0,08 \log_{10}$  КОЕ / г в группе плацебо ( $p = 0,002$ ), при этом время до развития очередного обострения увеличилось на 76 дней ( $p = 0,046$  по сравнению с плацебо). Частота побочных эффектов в группах при лечении ципрофлоксацином с двойным высвобождением и плацебо была одинаковой [56].

Недавно завершены еще 2 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ III фазы ORBIT-3 и ORBIT-4 с участием пациентов с немукковисцидозными БЭ и инфекцией *P. aeruginosa*. В отличие от предыдущих исследований, продолжительность этих РКИ была больше предыдущих – 48 нед., или 6 циклов лечения «28 дней через 28 дней». Кроме того, комплаенс пациентов повышался благодаря возможности использования ингаляционного ципрофлоксацина с двойным высвобождением 1 раз в сутки.

Основным конечными показателями также явились время до развития очередного обострения и частота всех обострений и отдельно — тяжелых обострений, при которых требовались госпитализация или назначение внутривенных АБП. Согласно суммарным результатам этих исследований продемонстрировано, что при использовании ципрофлоксацина с двойным высвобождением значительно увеличивается время до развития очередного обострения и сокращается число обострений в целом и тяжелых обострений в частности, при этом антипсевдомонадная активность ципрофлоксацина и минимальная ингибирующая концентрация для *P. aeruginosa* сохранялись в течение всего периода исследований. По данным этих исследований также подтверждена безопасность препарата [57], а при дальнейших исследованиях в этой области должны быть установлены оптимальные режимы ингаляционной АБТ при разных фенотипах и вариантах течения БЭ.

Ни один из ингаляционных АБП — колистин, ципрофлоксацин, гентамицин и тобрамицин — не влиял на легочную функцию и газовый состав артериальной крови [47].

Использование ингаляционных АБП широко изучалось у больных МВ и в гораздо меньшей степени — при немукковисцидозных БЭ. В связи с этим в настоящее время для выработки четких показаний к их назначению при немукковисцидозных БЭ доказательной информации недостаточно и во многих случаях ингаляционные АБП применяются на основании клинического опыта, полученного для больных МВ. Однако в последние годы, когда в мире

стали разворачиваться крупные РКИ с участием лиц с немукковисцидозными БЭ, выявлено, что переносимость и эффективность ингаляционных АБП у больных этих категорий может серьезно различаться. Так, лечение ингаляционным азтреонамом при немукковисцидозных БЭ в интермиттирующем режиме («28 дней через 28 дней») сопровождалось высокой частотой побочных эффектов, в первую очередь — нарастанием одышки и кашля, что явилось причиной досрочного прекращения лечения в 20 % случаев по сравнению с 3 % — в группе плацебо, при этом положительного влияния ни на частоту обострений, ни на КЖ не достигнуто. В связи с получением такого результата дальнейшие исследования эффективности этого ингаляционного АБП при немукковисцидозных БЭ были приостановлены [58]. Аналогичная ситуация сложилась и с ингаляционным тобрамицином, при терапии которым у больных БЭ, инфицированных *P. aeruginosa*, значительно снижалась бактериальная нагрузка в мокроте. Однако прием тобрамицина не оказал влияния на частоту обострений [59, 60], но при этом отмечено существенное усиление кашля (41 % vs 24 % в группе плацебо;  $p = 0,1$ ) и одышки (32 % vs 8 % соответственно;  $p = 0,001$ ), а также появление боли в грудной клетке (19 % vs 0 % соответственно;  $p = 0,01$ ) и хрипов (16 % vs 0 %;  $p = 0,01$ ) [60].

Значительно лучше переносится больными с немукковисцидозными БЭ ингаляционный гентамицин. В исследовании *M.P. Murray et al.* плохая переносимость терапии послужила причиной досрочного прекращения исследования всего в 2 случаях из 32

**Таблица**  
**Эффекты ингаляционных антибактериальных препаратов и длительной терапии макролидами у взрослых больных с немукковисцидозными бронхоэктазами [44–47, 55]**

**Table**  
**Effects of inhaled antibiotics and long-term treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis [44–47, 55]**

Показатель	Тобрамицин	Гентамицин	Ципрофлоксацин	Колистин	Ципрофлоксацин с двойным высвобождением	Макролиды
Снижение бактериальной нагрузки в мокроте	+	+	+	+		
Снижение нагрузки <i>P. aeruginosa</i> в мокроте	+	+	+	+	+	
Уменьшение объема и гнойности мокроты	+	–	+	–		
Снижение уровня системных маркеров воспаления (С-реактивного белка)	+	+	+			–
Уменьшение частоты обострений	–	+	–		+	+
Увеличение времени до очередного обострения		+	±	+	+	+
Снижение частоты госпитализаций	+		+			+
Повышение качества жизни	–	+		+	–	±
Улучшение легочной функции	–	–	–	–	–	±

Примечание: + — наличие эффекта; – — отсутствие эффекта; ± — в разных исследованиях эффект непостоянный.  
Note. +, the treatment is effective; –, the treatment is not effective; ±, the effect is not consistent in different studies.

при отсутствии таких пациентов в группе плацебо, однако в 21,9 % случаев ингаляции гентамицина вызывали бронхоспазм по сравнению с 6 % ингалировавших физиологический раствор в качестве плацебо. Терапия ингаляционным гентамицином ежедневно 2 раза в день в течение 12 мес. не вызвала ни одного случая ото- или нефротоксичности [51].

Основные эффекты ингаляционных АБП и длительной терапии макролидами у взрослых лиц с немукковисцидозными БЭ приведены в таблице.

Длительная ингаляционная АБТ может оказывать негативное влияние на легочную функцию, приводя к небольшому, но статистически значимому снижению ОФВ<sub>1</sub> [46]. Бронхоспазм был наиболее частым побочным эффектом ингаляционной АБТ при немукковисцидозных БЭ (RR – 2,96; 95%-ный ДИ – 1,30–6,73;  $p = 0,01$ ), прежде всего при лечении ингаляционным гентамицином и реже – ингаляционным ципрофлоксацином и колистином [46].

В последние годы опубликованы результаты первых клинических исследований применения ингаляционного колистина в виде порошкового ингалятора, небулизированного раствора левофлоксацина и небулизированного раствора фосфомидина / тобрамицина при МВ, но пока нет данных об их использовании при немукковисцидозных БЭ [45].

На сегодняшний день ни один ингаляционный АБП не имеет официального разрешения к применению при немукковисцидозных БЭ ни в США, ни в странах Европы [47].

Эксперты ERS полагают, что длительная терапия ингаляционными АБП может назначаться взрослым больным с БЭ и хронической инфекцией *P. aeruginosa* (условная рекомендация, среднее качество доказательств), а также пациентам, не инфицированным *P. aeruginosa*, при противопоказаниях, непереносимости или неэффективности пероральных АБП (условная рекомендация, низкое качество доказательств) [22].

При назначении пациентам с БЭ нескольких препаратов для ингаляции следует обратить внимание на очередность ингаляций, которая рекомендуется экспертами ERS [22]:

- бронходилататоры;
- муколитические препараты;
- использование методик бронхиального клиренса для эффективного откашливания мокроты;
- ингаляционные АБП.

К сожалению, пока в России современные АБП для ингаляционного использования практически недоступны, и врачи вынуждены при необходимости рекомендовать ингаляции растворов для внутривенного введения, что не совсем правильно, поскольку эти растворы, как правило, содержат консерванты, а их рН и осмолярность неприемлемы для ингаляционного введения, что может ухудшить переносимость такой терапии. Остается надеяться, что в ближайшие годы на российском фармацевтическом рынке будут зарегистрированы специальные ингаляционные формы гентамицина, ципрофлоксацина и других АБП.

## Макролиды

Среди множества АБП макролиды занимают особое место, т. к. в низких дозах и при длительном применении они проявляют иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства [61]. Возможность применения указанных свойств макролидов при БЭ изучалась с 1990-х годов, однако полученные результаты неоднозначны. К сегодняшнему дню опубликованы 11 хорошо спланированных РКИ, перекрестных или в параллельных группах, в которых оценивалась эффективность длительной терапии макролидами у взрослых лиц с БЭ ( $n = 690$ ) по сравнению либо с плацебо, либо с отсутствием АБТ. Продолжительность исследований составляла от 8 нед. до 24 мес. В большинстве исследований использовался азитромицин в дозах 750–1 750 мг в неделю, реже – рокситромицин в дозах 1 050–2 100 мг в неделю или эритромицин в дозе 3 500 мг в неделю, частота приема составляла от 2 раз в сутки до 1 раза в неделю. Результаты этих исследований суммированы в систематическом обзоре и метаанализе *C. Kelly et al.* [62].

В исследовании EMBRACE при терапии азитромицином 500 мг 3 раза в неделю в течение 6 мес. частота обострений, при которых требовалась АБТ, снизилась почти на  $\frac{2}{3}$  (0,59 эпизода на 1 больного в группе азитромицина и 1,57 – в группе плацебо). Эффект азитромицина сохранялся в течение 6 мес. после завершения терапии [63]. В исследовании VAT через 12 мес. терапии азитромицином в дозе 250 мг в сутки число больных, перенесших хотя бы 1 обострение, составило 46,5 % vs 80 % в группе плацебо, что соответствовало снижению риска обострений на 34 % [64]. В исследовании BLESS больные с БЭ получали эритромицин 400 мг 2 раза в день в течение 12 мес. К концу исследования частота обострений составила 1,29 эпизода на 1 больного в группе эритромицина и 1,97 – в группе плацебо (отношение шансов – 0,57;  $p = 0,003$ ) [65]. По данным метаанализа базы данных Cochrane показано, что при длительной терапии макролидами в целом достоверно снижалась частота обострений по сравнению с плацебо (доказательства среднего качества), однако наиболее эффективным оказался азитромицин (OR – 0,23; 95%-ный ДИ – 0,13–0,40), тогда как эффект эритромицина не отличался от плацебо. При приеме азитромицина также увеличивалось время до развития очередного обострения [64].

В систематическом анализе [66] с использованием статических методов непрямого корректированного сравнения двух видов лечения также получено достоверное снижение частоты (RR – 0,45; 95%-ный ДИ – 0,36 – 0,55) и числа обострений за период исследования (RR – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,54–0,76) на фоне длительной терапии макролидами; однако отмечена значительная неоднородность в результатах исследований, обусловленная, вероятно, разными режимами терапии. При анализе частоты обострений эффекты азитромицина и эритромицина были сходными, данные для рокситромицина отсут-

ствовавали; при анализе числа обострений на 1 больного за период исследований эффект эритромицина и рокситромицина был статистически недостоверным (RR – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,68–1,11 и 0,66; 95%-ный ДИ – 0,41–1,06 соответственно) в отличие от азитромицина (RR – 0,52; 95%-ный ДИ – 0,4–0,67). Это позволило сделать вывод о том, что, хотя при терапии всеми макролидами частота обострений БЭ и снижается, азитромицин может быть более эффективным. В то же время следует учесть, что эффективность рокситромицина изучалась в единственном исследовании, однако в будущем эти результаты могут быть пересмотрены.

Несмотря на положительное влияние на обострения БЭ, частота госпитализаций по поводу обострений БЭ на фоне длительной терапии макролидами не отличалась от таковой в группах плацебо (доказательства низкого качества), однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в исследуемых группах частота госпитализаций до начала терапии макролидами уже была низкой [62].

По результатам большинства опубликованных исследований [63, 67, 68] и данных метаанализа базы данных *Cochrane* [62], при терапии макролидами длительностью от 8 нед. до 6 мес. влияния на легочную функцию не установлено. В отдельных исследованиях получено достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub> через 6–12 мес. лечения азитромицином [64, 69], однако включить эти результаты в метаанализ не позволило отсутствие достаточно подробных данных [62].

В случае длительной терапии макролидами при БЭ влияния на ТФН и уровень сывороточных маркеров системного воспаления, в частности СРБ, не показано. В то же время в большинстве исследований установлено достоверное улучшение КЖ на фоне длительной терапии макролидами [62].

Частота серьезных побочных эффектов (пневмонии, респираторные и нереспираторные инфекции, кровохарканье, желудочно-кишечные симптомы, застойная сердечная недостаточность, инсульт) на фоне длительной терапии макролидами, летальных исходов, а также число пациентов, испытывавших серьезные побочные эффекты, достоверно не отличались от аналогичных показателей в группах плацебо. Переносимость разных представителей макролидов также была сходной. Однако по данным систематического обзора [62], в целом у участников исследований наблюдалась низкая частота серьезных побочных эффектов. В других популяциях показано повышение риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии макролидами, а ограниченный объем информации не позволяет убедительно исключить подобный риск при БЭ, поэтому назначать эти препараты на длительный период следует с осторожностью [62]. У пациентов с ХОБЛ при длительной терапии макролидами описано снижение слуха, однако в исследованиях с участием лиц с БЭ этот эффект не упоминается [70].

Другая проблема, вызывающая возражения против длительной терапии макролидами – развитие

бактериальной резистентности к этим АБП. В одном из наиболее крупных на сегодняшний день исследований BLESS при терапии эритромицином 3 500 мг в сутки в течение 48 нед. доля лиц с появлением макролид-резистентных штаммов орофарингеального стрептококка была на 25,5 % выше в группе получавших эритромицин, чем в группе плацебо ( $p = 0,0001$ ) [65]. В других работах появления резистентных штаммов респираторных возбудителей на фоне длительной терапии азитромицином и рокситромицином не отмечено [64, 71].

Перед началом терапии макролидами необходимо исключить инфекцию НТМ, т. к. в последние годы возросло число публикаций о выявлении НТМ при хронических бронхолегочных заболеваниях, включая БЭ. По разным данным, НТМ обнаруживаются у 50 % пациентов с БЭ, что не всегда сопровождается специфической клинической и рентгенологической симптоматикой. При НТМ макролиды рассматриваются в качестве терапии 1-й линии, а при неадекватном режиме АБТ НТМ достаточно быстро вырабатывают резистентность к этим АБП [72].

Нерешенными вопросами длительной терапии макролидами при БЭ остаются, во-первых, показания к ее назначению. Очевидно, что при длительном применении макролидов снижается частота обострений БЭ, поэтому в первую очередь они должны назначаться при частых обострениях. В то же время по данным опубликованных исследований показано, что при терапии макролидами частота госпитализаций, связанных с обострениями, не снижается. Во-вторых, остается неясным, одинаково ли эффективны макролиды при разных фенотипах БЭ (БЭ на фоне ХОБЛ, идиопатические БЭ, БЭ с потребностью в терапии ИГКС и т. д.). Также остается открытым вопрос о наиболее оптимальном режиме терапии макролидами (дозы, кратность, длительность периодичность), т. к. в опубликованных исследованиях эти параметры существенно различались.

Таким образом, у взрослых лиц с БЭ при длительной АБТ, как ингаляционной, так и пероральной, уменьшается число обострений, увеличивается время до очередного обострения, уменьшается гнойность мокроты и одышка, однако она также сопровождается нарастанием побочных эффектов и антибактериальной резистентности; эти неблагоприятные последствия должны соотноситься с ожидаемой потенциальной пользой от лечения при выборе этого варианта терапии.

Эксперты ERS полагают, что длительная терапия макролидами может назначаться взрослым пациентам с БЭ, инфицированными или не инфицированными *P. aeruginosa*, при частых обострениях ( $\geq 3$  обострений в год), а также в случае противопоказаний, плохой переносимости, недоступности или недостаточной эффективности ингаляционных АБП (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*), хронической инфекции *P. aeruginosa* вместо или в дополнение к ингаляционным АБП, если на их фоне сохраняется высокая частота обострений (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*) [22].

## Пероральные мукоактивные препараты

К сегодняшнему дню опубликовано немного исследований эффективности пероральной муколитической терапии у взрослых лиц с БЭ. Эффективность перорального бромгексина оценивалась у пациентов ( $n = 88$ ) с обострением БЭ в плацебо-контролируемом РКИ. Суточная доза бромгексина составила 90 мг. Через 10–16 дней лечения у больных уменьшились затруднения при откашливании мокроты по сравнению с плацебо, значительно уменьшился кашель и улучшилось КЖ [73], однако при оценке полученных доказательств по системе GRADE качество доказательств было низким [74]. Несмотря на клиническое улучшение, легочная функция на фоне лечения бромгексином не изменилась [73].

В пилотном открытом проспективном в параллельных группах исследовании у взрослых лиц ( $n = 30$ ) с БЭ оценивалась эффективность эрдостеина при приеме в течение 15 дней. К концу исследования различий между группами эрдостеина и контроля по вязкости и объему мокроты не выявлено, хотя гнойность ее в группе эрдостеина уменьшилась к 15-му дню лечения. Кроме того, на фоне терапии эрдостеином в течение 15 дней улучшилась легочная функция (ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> в абсолютных величинах, но не в процентах от должных значений) [75]. В связи с тем, что данные результаты получены в единственном исследовании невысокого доказательного уровня, качество доказательств признано низким [74].

Несмотря на широкое применение НАС и карбоцистеина в практической медицине, исследования по использованию этих муколитических препаратов при БЭ отсутствуют. В последних клинических рекомендациях ERS сделан вывод, что существующие сегодня данные не позволяют широко рекомендовать длительную терапию пероральными мукоактивными препаратами взрослым пациентам с БЭ. Длительная ( $\geq 3$  мес.) терапия пероральными муколитическими препаратами может назначаться при затрудненном откашливании мокроты, негативно влияющем на КЖ, а также при недостаточной эффективности стандартных методов воздействия на мукоцилиарный клиренс (*слабая рекомендация, низкое качество доказательств*) [22].

## Заключение

Современная лекарственная терапия БЭ недостаточно стандартизована, однако больные нередко получают необоснованно большой объем лечения; следовательно, задачей врача является выбор минимально необходимого объема поддерживающей терапии; при этом нефармакологическим методом улучшения бронхиального дренажа уделяется недостаточно внимания российских врачей. Как показывает европейский опыт, указанные методы могут стать эффективным дополнением, а иногда и заменой муколитической терапии. При их использовании значительно уменьшается выраженность клинических симпто-

мов болезни, улучшается КЖ и снижается частота обострений, а возможно – и потребность в АБП.

Таким образом, на сегодняшний день при терапии немукковисцидозных БЭ у взрослых требуется дифференцированный подход с учетом возможных побочных эффектов и ожидаемой пользы от лечения. Сегодня остается немало вопросов в этой области; вполне вероятно, что после проведения новых клинических исследований подходы к консервативному лечению этого заболевания будут пересмотрены.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература / References

1. Bilton D., Jones A.L. Bronchiectasis: epidemiology and causes. In: Floto R.A., Haworth C.S., eds. Bronchiectasis. *Eur. Respir. Monograph*. 2011; 52: 239–247. DOI: 10.1183/1025448x.erm5210.
2. Vendrell M., de Gracia J., Olveira C. et al. [Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery]. *Arch. Bronconeumol*. 2008; 44 (11): 629–640 (in Spanish).
3. Chalmers J.D., Aliberti S., Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1446–1462. DOI: 10.1183/09031936.00119114.
4. Loebinger M.R., Wells A.U., Hansell D.M. et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (4): 843–849. DOI: 10.1183/09031936.00003709.
5. McDonnell M.J., Aliberti S., Goeminne P.C. et al. Multi-dimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax*. 2016; 71 (12): 1110–1118. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208481.
6. Finch S., McDonnell M.J., Abo-Leyah H. et al. A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (11): 1602–1611. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201506-333OC.
7. Snijders D., Fernandez Dominguez B., Calgaro S. et al. Mucociliary clearance techniques for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis: Is there evidence? *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2015; 28 (2): 150–159. DOI: 10.1177/0394632015584724.
8. McDonnell M.J., Aliberti S., Goeminne P.C. et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (12): 969–979. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30320-4.
9. Du Q., Jin J., Liu X., Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0150532. DOI: 10.1371/journal.pone.0150532.
10. Navaratnam V., Muirhead C.R., Hubbard R.B., De Soyza A. Critical care admission trends and outcomes in individuals with bronchiectasis in the UK. *QJM*. 2016; 109 (8): 523–526. DOI: 10.1093/qjmed/hcv206.
11. Navaratnam V., Millett E.R., Hurst J.R. et al. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax*. 2017; 72 (2): 161–166. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-208188.
12. Chalmers J.D., Goeminne P., Aliberti S. et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (5): 576–585. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC.

13. Chalmers J.D., Smith M.P., McHugh B.J. et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (7): 657–665. DOI: 10.1164/rccm.201203-0487OC.
14. Sheehan R.E., Wells A.U., Copley S.J. et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 581–587. DOI: 10.1183/09031936.02.00284602.
15. Aliberti S., Lonni S., Dore S. et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1113–1122. DOI: 10.1183/13993003.01899-2015.
16. Kapur N., Masters I.B., Chang A.B. Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: What influences lung function stability? *Chest.* 2010; 138: 158–164.
17. Chalmers J.D., Aliberti S., Polverino E. et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res.* 2016; 2: 00081-2015.
18. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (11): CD008351. DOI: 10.1002/14651858.CD008351.pub3.
19. Muñoz G., de Gracia J., Buxó M. et al. Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomised placebo-controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): pii: 1701926. DOI: 10.1183/13993003.01926-2017.
20. Wong C., Sullivan C., Jayaram L. ELTGOL airway clearance in bronchiectasis: laying the bricks of evidence. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): pii: 1702232. DOI: 10.1183/13993003.02232-2017.
21. Lee A.L., Burge A.T., Holland A.E. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (9): CD011699. DOI: 10.1002/14651858.CD011699.pub2.
22. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
23. Tarrant B. J., Le Maitre C., Romero L. et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017; 22: 1084–1092. DOI: 10.1111/resp.13047.
24. Hart A., Sugumar K., Milan S.J. et al. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (5): CD002996. DOI: 10.1002/14651858.CD002996.pub3.
25. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1831–1835. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
26. Nicolson C.H., Stirling R.G., Borg B.M. et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir. Med.* 2012; 106: 661–667.
27. Kellett F., Redfern J., Niven R.M. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir. Med.* 2005; 99 (1): 27–31.
28. Herrero-Cortina B., Alcaraz V., Vilaró J. et al. Impact of hypertonic saline solutions on sputum expectoration and their safety profile in patients with bronchiectasis: a randomized crossover trial. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018; 31 (5). DOI: 10.1089/jamp.2017.1443.
29. Máiz L., Girón R.M., Prats E. et al. Addition of hyaluronic acid improves tolerance to 7% hypertonic saline solution in bronchiectasis patients. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753466618787385. DOI: 10.1177/1753466618787385.
30. Bilton D., Tino G., Barker A.F. et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax.* 2014; 69: 1073–1079.
31. Yang C., Chilvers M., Montgomery M., Nolan S.J. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (4): CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127.pub3.
32. O'Donnell A.E., Barker A.F., Ilowite J.S., Fick R.B. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest.* 1998; 113 (5): 1329–1334.
33. Wills P.J., Wodehouse T., Corkery K. et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (2): 413–417. DOI: 10.1164/ajrccm.154.2.8756815.
34. Hassan J.A., Saadiah S., Roslan H., Zainudin B.M. Bronchodilator response to inhaled beta-2 agonist and anticholinergic drugs in patients with bronchiectasis. *Respirology.* 1999; 4 (4): 423–426.
35. Jeong H.J., Lee H., Carriere K.C. et al. Effects of long-term bronchodilators in bronchiectasis patients with airflow limitation based on bronchodilator response at baseline. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2757–2764.
36. Tsang K.W., Ho P.L., Lam W.K. et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (3): 723–727.
37. Martínez-García M.A., Perpiñá-Tordera M., Román-Sánchez P., Soler-Cataluña J.J. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir. Med.* 2006; 100 (9): 1623–1632.
38. Kapur N., Petsky H.L., Bell S. et al. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; (5): CD000996. DOI: 10.1002/14651858.CD000996.pub3.
39. Wei P., Yang J.W., Lu H.W. et al. Combined inhaled corticosteroid and long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonist therapy for noncystic fibrosis bronchiectasis with airflow limitation: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (42): e5116.
40. Martínez-García M.Á., Soler-Cataluña J.J., Catalán-Serra P. et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2012; 141 (2): 461–468. DOI: 10.1378/chest.11-0180.
41. Lee J.K., Lee J., Park S.S. et al. Effect of inhalers on the development of haemoptysis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (3): 363–370. DOI: 10.5588/ijtld.13.0255.
42. Jang E.J., Lee C.H., Yoon H.I. et al. Association between inhaler use and risk of haemoptysis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology.* 2015; 20 (8): 1213–1221. DOI: 10.1111/resp.12618.
43. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 1): i1–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119.
44. McShane P.J., Naureckas E.T., Tino G., Streck M.E. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 647–656. DOI: 10.1164/rccm.201303-0411CI.
45. Dhand R. The rationale and evidence for use of inhaled antibiotics to control pseudomonas aeruginosa infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2018; 31 (3): 121–138. DOI: 10.1089/jamp.2017.1415.
46. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
47. Paredes Aller S., Quittner A.L., Salathe M.A., Schmid A. Assessing effects of inhaled antibiotics in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis—experiences from recent clinical trials. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018; 3: 1–14. DOI: 10.1080/17476348.2018.1503540.

48. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А. Первый опыт использования небулизированного тобрамицина при обострении бронхоэктазов. *Пульмонология*. 2011; (4): 133–138. / Avdeev S.N., Karchevskaya N.A. [The first experience of treatment with nebulized tobramycin in patients with exacerbation of bronchiectasis]. *Pul'monologiya*. 2011; (4): 133–138 (in Russian).
49. 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. / Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. [Efficacy and safety of nebulized tiamphenicol glycyrate acetylcysteinate in therapy of chronic respiratory diseases]. *Prakticheskaya medicina*. 2013; 5 (74): 102–105 (in Russian).
50. Haworth C.S., Foweraker J.E., Wilkinson P. et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 189 (8): 975–982. DOI: 10.1164/rccm.201312-2208OC.
51. Murray M.P., Govan J.R., Doherty C.J. et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183 (4): 491–499. DOI: 10.1164/rccm.201005-0756OC.
52. De Soyza A., Aksamit T., Bandel T.J. et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J*. 2018; 51 (1): pii: 1702052. DOI: 10.1183/13993003.02052-2017.
53. Aksamit T., De Soyza A., Bandel T.J. et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J*. 2018; 51 (1): pii: 1702053. DOI: 10.1183/13993003.02053-2017.
54. Chotirmall S.H., Chalmers J.D. RESPIRE: breathing new life into bronchiectasis. *Eur. Respir. J*. 2018; 51 (1): pii: 1702444. DOI: 10.1183/13993003.02444-2017.
55. Bilton D., Serisier D.J., De Soyza A.T. et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ORBIT 1) to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of once daily ciprofloxacin for inhalation in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur. Respir. J*. 2011; 38: 1925.
56. Serisier D.J., Bilton D., De Soyza A. et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013; 68 (9): 812–817. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203207.
57. Haworth C., Wanner A., Froehlich J. et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: Results from two parallel phase III trials (ORBIT-3 and -4). *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 195: A7604.
58. Barker A.F., O'Donnell A.E., Flume P. et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2 (9): 738–749. DOI: 10.1016/S2213-2600(14) 70165-1.
59. Drobnic M.E., Suñé P., Montoro J.B. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann. Pharmacother*. 2005; 39: 39–44.
60. Barker A.F., Couch L., Fiel S.B. et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162: 481–485.
61. Zimmermann P., Ziesenis V.C., Curtis N., Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides – a systematic review of the underlying mechanisms. *Front. Immunol*. 2018; 9: 302. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00302.
62. Kelly C., Chalmers J.D., Crossingham I. et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; (3): CD012406. DOI: 10.1002/14651858.CD012406.pub2.
63. Wong C., Jayaram L., Karalus N. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9842): 660–667. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
64. Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y. et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309 (12): 1251–1259. DOI: 10.1001/jama.2013.1937.
65. Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A. et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309 (12): 1260–1267. DOI: 10.1001/jama.2013.2290.
66. Li W., Qin Z., Gao J. et al. Azithromycin or erythromycin? Macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: A systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Chron. Respir. Dis*. 2018; 12: 1479972318790269. DOI: 10.1177/1479972318790269.
67. Asintam P., Kiranantawat N., Juthong S. Can roxithromycin improve quality of life in bronchiectatic patients? *Eur. Respir. J*. 2012; 40: P2168.
68. Lourdesamy A., Muthukumar U. Efficacy of azithromycin in the treatment of bronchiectasis. *Respirology*. 2014; 19 (8): 1178–1182. DOI: 10.1111/resp.12375.
69. Sadigov A.S., Mammadov G.T. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis: how we can improve the clinical features of severe disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187: A3512.
70. Haworth C.S., Bilton D., Elborn J.S. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions. *Respir. Med*. 2014; 108 (10): 1397–1408. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.005.
71. Juthong S., Eiamsa-ard S. Late-breaking abstract: The effects of roxithromycin as anti-inflammatory agent on clinical outcomes in patient with bronchiectasis: A double blinded randomized controlled study. *Eur. Respir. J*. 2011; 38 (Suppl. 55): 4496.
72. Bonaiti G., Pesci A., Marruchella A. et al. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Biomed. Res. Int*. 2015; 2015: 197950. DOI: 10.1155/2015/197950.
73. Olivieri D., Ciaccia A., Marangio E. et al. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration*. 1991; 58 (3–4): 117–121.
74. Wilkinson M., Sugumar K., Milan S.J. et al. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; (5): CD 001289. DOI: 10.1002/14651858.CD001289.pub2.
75. Crisafulli E., Coletti O., Costi S. et al. Effectiveness of erdosteine in elderly patients with bronchiectasis and hypersecretion: a 15-day, prospective, parallel, open-label, pilot study. *Clin. Ther*. 2007; 29 (9): 2001–2009.

Поступила 04.09.18  
Received September 04, 2018

# Иммуноглобулин G4-ассоциированные заболевания с поражением легких

М.Ю.Бровко<sup>1</sup>, Л.А.Акулкина<sup>2</sup>, В.И.Шоломова<sup>1,2</sup>, Л.Французевич<sup>2</sup>, А.С.Тертычный<sup>1</sup>, А.Ш.Янакаева<sup>1</sup>, Д.В.Коновалов<sup>1</sup>, А.И.Гришковец<sup>1</sup>, С.В.Моисеев<sup>1,2</sup>

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;  
2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; 119991, Москва, Ленинские горы, 1

## Информация об авторах

**Бровко Михаил Юрьевич** – к. м. н., заведующий отделением пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-57-11; e-mail: michail.brovko@gmail.com

**Акулкина Лариса Анатольевна** – клинический ординатор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-57-55; e-mail: akullar.ru@mail.ru

**Шоломова Виктория Игоревна** – врач-пульмонолог отделения пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-57-55; e-mail: vsholomova@mail.ru

**Французевич Лайне** – клинический ординатор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-57-55; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru

**Тертычный Александр Семенович** – д. м. н., профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И.Струкова, врач-патологоанатом, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00 (доб. 3050); e-mail: atertychnyy@gmail.com

**Янакаева Алиса Шамильевна** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-80-30; e-mail: yanakaewa@gmail.com

**Коновалов Денис Владимирович** – врач-пульмонолог отделения пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-57-55; e-mail: abramstank@yandex.ru

**Гришковец Андрей Иванович** – врач-терапевт Центра медицинской реабилитации, Университетская клиническая больница № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-41-95; e-mail: agrishkovets@me.com

**Моисеев Сергей Валентинович** – д. м. н., профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), директор Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3, профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-53-33; e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

## Резюме

Среди всех иммуноглобулин (Ig) G4-ассоциированных заболеваний (IgG4-A3) легочные поражения являются наименее изученными практическими врачами. В обзоре изложен современный взгляд на проблему IgG4-A3, в т. ч. с поражением легких. Подробно изложена современная классификация вариантов легочной патологии, а также диагностические критерии, включающие рентгенологические, серологические и морфологические параметры; рассмотрены подходы к лечению IgG4-A3 легких. Приводятся 2 собственных клинических наблюдения IgG4-A3 с поражением легких (организирующаяся пневмония), слезных желез (дакриoadенит), почек (тубулоинтерстициальный нефрит), органа зрения (иридоциклит) и слюнных желез (сиалоаденит). Продемонстрированы хорошие результаты иммуносупрессивной терапии, проведенной в обоих случаях.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин G4, иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание легких, организирующаяся пневмония, плеврит, сториформный фиброз, сториформный склероз, псевдоопухоль легкого, тубулоинтерстициальный нефрит, иридоциклит, дакриoadенит, сиалоаденит.

Для цитирования: Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И., Французевич Л., Тертычный А.С., Янакаева А.Ш., Коновалов Д.В., Гришковец А.И., Моисеев С.В. Иммуноглобулин G4-ассоциированные заболевания с поражением легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-87-93

## Immunoglobulin G4-related lung disease

Mikhail Yu. Brovko<sup>1</sup>, Larisa A. Akulkina<sup>2</sup>, Viktoriya I. Sholomova<sup>1,2</sup>, Layne Frantsuzevich<sup>2</sup>, Aleksandr S. Tertychnyy<sup>1</sup>, Alisa Sh. Yanakaeva<sup>1</sup>, Denis V. Kononov<sup>1</sup>, Andrey I. Grishkovets<sup>1</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>1,2</sup>

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

#### Author information

**Mikhail Yu. Brovko**, Candidate of Medicine, Head of Department of Pulmonology and Occupational Diseases, E.M.Tareev Clinics of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-57-11; e-mail: michail.brovko@gmail.com

**Larisa A. Akulkina**, Resident Physician, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-57-55; e-mail: akullar.ru@mail.ru

**Viktoriya I. Sholomova**, a pulmonologist, Department of Pulmonology and Occupational Diseases, E.M.Tareev Clinics of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3, Assistant Lecturer, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Faculty of Preventive Medicine; I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; PhD Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-57-55; e-mail: vsholomova@mail.ru

**Layne Frantsuzevich**, Resident Physician, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-57-55; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru

**Aleksandr S. Tertychnyy**, Doctor of Medicine, Professor, A.I.Strukov Department of Pathology, a pathologist, Head of Laboratory of Electronic Microscopy and Immunohistochemistry, Centralized Pathological Department at Clinical Center, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 609-14-00 (3050); e-mail: atertychnyy@gmail.com

**Alisa Sh. Yanakaeva**, a radiologist, Department of Radiological Diagnosis, E.M.Tareev Clinics of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-80-30; e-mail: yanakaeva@gmail.com

**Denis V. Kononov**, a pulmonologist, Department of Pulmonology and Occupational Diseases, E.M.Tareev Clinics of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-57-55; e-mail: abramstank@yandex.ru

**Andrey I. Grishkovets**, a therapist, Center of Medical Rehabilitation, University Teaching Hospital No.2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-41-95; e-mail: agrishkovets@me.com

**Sergey V. Moiseev**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Faculty of Preventive Medicine; I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; Director of E.M.Tareev Clinics of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3; Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-53-33; e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

#### Abstract

Lung involvement in IgG-related diseases is poorly investigated. The current approach to IgG-related diseases including IgG-related lung disease was discussed in the article. The authors described recent classification and diagnostic criteria of IgG4-related lung disease, including radiological, serological and morphological parameters, and therapeutic approaches. Two clinical cases of IgG4-related disease with involvement of the lungs (organizing pneumonia), lacrimal glands (dacryoadenitis), kidneys (tubulointerstitial nephritis), eyes (iridocyclitis), and salivary glands (sialadenitis) were described in the article. Immunosuppressive therapy was successful in both cases.

**Key words:** Immunoglobulin G4, IgG4, Immunoglobulin(Ig)G4-related lung disease, organizing pneumonia, pleuritis, storiform fibrosis, pseudotumour, dacryoadenitis, tubulointerstitial nephritis, iridocyclitis, sialadenitis.

For citation: Brovko M.Yu., Akulkina L.A., Sholomova V.I., Frantsuzevich L., Tertychnyy A.S., Yanakaeva A.Sh., Kononov D.V., Grishkovets A.I., Moiseev S.V. Immunoglobulin G4-related lung disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 87–93 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-87-93

Иммуноглобулин (Ig) G4-ассоциированные заболевания (IgG4-A3) включают в себя группу иммуноопосредованных патологических процессов со сходным патогенезом, характеризующихся инфильтрацией тканей IgG4-позитивными плазматическими клетками, развитием характерного сториформного фиброза и повышением уровня IgG4 в сыворотке крови у большинства пациентов. Органами-мишенями при данной патологии могут являться поджелудочная железа (наиболее известно поражение по типу аутоиммунного панкреатита – АИП), лимфатические узлы (ЛУ), слюнные и слезные железы, ретроперитонеальная клетчатка, желчевыводящие пути, почки, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт, предстательная железа, орган зрения, артерии, кожа, центральная нервная система, молочные железы; приблизительно у 50 % пациентов отмечается одно-временное поражение нескольких органов [1, 2]. IgG4-A3 чаще развивается у молодых пациентов, средний возраст на момент установления диагноза – 58–67 лет. Заболеваемость в настоящее время составляет 0,28–1,08 на 100 000 населения, однако в будущем ожидается ее увеличение, что связано разработкой международных диагностических критериев для отдельных органных поражений при этом заболевании и растущей выявляемости [3].

Первое клиническое наблюдение поражения легких при IgG4-A3 представлено относительно недавно *C.Duvec et al.* (2004) описан случай респираторного бронхолита с организуемой пневмонией [4]. В дальнейшем выявлены различные варианты IgG4-A3 дыхательной системы, включая поражение легочного интерстиция, средостения, дыхательных путей и плевры, нередко отмечается комбинированное поражение [5].

Клинические симптомы при IgG4-A3 легких зависят от локализации патологического процесса. Они чаще неспецифичны и могут включать кашель, одышку и боль в грудной клетке, причем в ряде случаев эти жалобы могут быть связаны с развитием выпотного плеврита, иногда достаточно массивного. У некоторых пациентов наблюдается субфебрилитет, реже повышение температуры тела до фебрильных значений. В исследовании *Y.Zen et al.* у 53 % пациентов с IgG4-A3 легких или плевры респираторной симптоматики не наблюдалось; в ряде случаев патологической дыхательной системы выявлялась при дополнительном обследовании у лиц с уже установленным внелегочным IgG4-A3 [6].

IgG4-A3 легких включает 2 основных морфологических варианта – воспалительную псевдоопухоль и интерстициальную пневмонию. На компьютерной

томограмме (КТ) органов грудной клетки (ОГК) воспалительная псевдоопухоль имеет вид узлового образования либо зоны инфильтрации с радиально расходящимися ретикулярными уплотнениями. Интерстициальная пневмония проявляется в большинстве случаев в виде зон консолидации и уплотнений по типу «матового стекла», реже – ретикулярных изменений и интерстициального фиброза, преимущественно в нижних отделах обоих легких. По данным гистологического исследования воспалительная псевдоопухоль представляет собой гранулему с инфильтратом из лимфоцитов и плазматических клеток, нерегулярно расположенными зонами фиброза, формированием лимфоидных фолликулов, признаками интерстициальной пневмонии по периферии узла, облитерирующим флебитом и артериитом, а также эозинофильной инфильтрацией. Интерстициальная пневмония характеризуется утолщением альвеолярных перегородок вследствие инфильтрации плазматическими клетками и лимфоцитами, а также диффузными фиброзными изменениями.

*D.Inoue et al.* описаны 4 основных типа КТ-картины при IgG4-A3 легких:

- солидные узловые уплотнения в сочетании с зонами консолидации;
- зоны уплотнения по типу «матового стекла» округлой формы;
- интерстициальный альвеолярный тип с трансформацией по типу «сотового легкого», формированием бронхоэктазов в сочетании с диффузными уплотнениями по типу «матового стекла»;
- бронховаскулярный тип с уплотнением сосудисто-бронхиальных пучков и междольковых перегородок.

У большинства пациентов отмечалось несколько вариантов поражения одновременно [7].

*Y.Fujinaga et al.* описаны 4 типа КТ-изменений в легких у пациентов с IgG4-A3 поражением поджелудочной железы:

- узелковые изменения;
- утолщение стенок бронхов;
- утолщение междольковых перегородок;
- зоны консолидации [8].

При всех указанных вариантах поражения могут также выявляться признаки внутригрудной лимфаденопатии, как правило, симметричной.

Также у пациентов с IgG4-A3 легких описаны склерозирующий медиастинит, изолированная лимфаденопатия средостения и корней легких. Увеличение ЛУ корней легких является частой находкой и при IgG4-A3 других органов. В исследовании *Y.Fujinaga et al.* при проведении КТ ОГК с контрастным усилением у пациентов с АИП ( $n = 69$ ) признаки лимфаденопатии корней легких выявлены у 54 (78 %). При проведении скintiграфии с  $^{67}$ галлием накопление радиофармпрепарата (РФП) в ЛУ корней легких отмечалось у 60 (75 %) из 80 больных. Интересно, что по данным обоих исследований односторонней лимфаденопатии не отмечено ни в одном случае [9]. Случай склерозирующего меди-

стинита с инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками и повышением уровня IgG4 в сыворотке крови впервые представлен *D.Inoue et al.* (2007) [10].

В отдельных клинических наблюдениях среди проявлений IgG4-A3 легких также описаны поражения дыхательных путей с развитием бронхообструктивных нарушений. Так, *T.Ito et al.* представлены случаи АИП ( $n = 3$ ) с предшествующими клиническими проявлениями бронхиальной астмы [11]. *H.Sekiguchi et al.* описан случай IgG4-A3 легких и клиническими симптомами бронхиальной астмы, пограничными обструктивными вентиляционными нарушениями, а также положительными результатами бронхопровокационной пробы у 44-летнего мужчины; по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования биоптата стенки бронха выявлено увеличенное количество IgG4-позитивных плазматических клеток [12]. Поражение плевры при IgG4-A3 может проявляться в виде изолированного плеврального выпота, однако чаще оно сочетается с поражением легочной паренхимы. В частности, *K.Yamashita et al.* представлен случай IgG4-A3 с развитием правостороннего плеврального выпота и интерстициальными изменениями в легких [13].

Несмотря на наличие общих международных диагностических критериев для всех органных поражений в рамках исследований IgG4-A3, их чувствительность значительно различается [14]. В связи с этим в 2017 г. предложены органоспецифичные критерии диагностики для IgG4-A3 легких (см. таблицу) [15]. Поражение легких при IgG4-A3 возникает достаточно редко, поэтому его диагностические критерии включают наличие доказанного поражения других органов. Определенный диагноз IgG4-A3 легких требует наличия облитерирующего флебита и / или характерного сториформного фиброза, а также превышающего 40 % количества IgG4-позитивных плазматических клеток в инфильтрате.

Стоит отметить, что значительное место в диагностике IgG4-A3 в настоящее время занимает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющая наиболее объективно оценить весь спектр органных поражений. Кроме того, уже доказанной является диагностическая ценность определения количества циркулирующих в крови плазматитов с помощью проточной цитофлуориметрии, однако данный метод малодоступен в реальной клинической практике не только в России, но и за ее пределами [16].

Рандомизированные клинические исследования различных видов иммуносупрессивной терапии при IgG4-A3 не проводились. Согласно действующим клиническим рекомендациям, все пациенты с симптоматическим IgG4-A3 нуждаются в лечении так же, как и часть больных с бессимптомным течением заболевания [17, 18]. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются терапией первой линии для индукции ремиссии у всех нелеченных пациентов с активным IgG4-A3 при отсутствии противопоказаний к данной терапии. В качестве терапии второй линии рас-

**Таблица**  
**Диагностические критерии IgG4-ассоциированного заболевания легких [15]**  
**Table**  
**Diagnostic criteria of IgG4-related lung disease [15]**

<b>A. Диагностические параметры</b>
<b>I.</b> Рентгенологические данные – любое из перечисленного: увеличение ЛУ средостения и / или корней легких, утолщение стенок бронхов / бронхосудистых пучков, междольковых перегородок, узелковые образования, инфильтративные изменения, утолщение плевры или наличие плеврального выпота
<b>II.</b> Серологические параметры: повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови > 135 мг / дл (наблюдается у 65–75 % больных)
<b>III.</b> Гистологические данные (≥ 2 из перечисленных пунктов) a – ≥ 3 пунктов, b – 2 пункта:
• 1. Выраженная лимфоплазмацитарная инфильтрация интерстиция и перибронховаскулярных зон, междольковых перегородок и / или плевры
• 2. Отношение IgG4 / IgG-позитивных клеток > 40 % и / или > 10 IgG4-позитивных клеток в одном поле зрения при большом увеличении
• 3. Облитерирующий флебит или артериит
• 4. Характерный сториформный фиброз или участки фиброза, состоящие из пролиферирующих веретенообразных клеток, расположенных вокруг зон лимфоцитарной инфильтрации
<b>IV.</b> Поражение других органов, соответствующее диагностическим критериям IgG4-A3, такое как склерозирующий дакриoadенит / сиалоаденит, АИП, IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит, IgG4-A3 почек или ретроперитонеальный фиброз и т. д.
<b>V.</b> Дополнительные параметры: гипокплементемия (особенно характерна для IgG4-A3 почек)
<b>B. Диагноз:</b>
• определенный: пункты I + II + IIIa или I + II + IIIb + IV
• гистологически определенный: I + все 4 пункта раздела III
• вероятный: пункты I + II + IV или I + II + IIIb + V
• возможный: пункты I + II + IIIb
<b>C. Дифференциальный диагноз с заболеваниями, имеющими сходные проявления:</b>
• болезнь Кастлемана (плазмоцитарный тип)
• поражение легких в рамках системных заболеваний соединительной ткани
• гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
• эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа–Стросс)
• саркоидоз
• инфекционные заболевания
• воспалительная миофибробластическая опухоль
• болезнь Розаи–Дорфман
• лимфома
• рак легкого

Примечание: ЛУ – лимфатические узлы; IgG4-A3 – иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание; АИП – аутоиммунный панкреатит.

смазываются цитостатические и анти-В-клеточные иммуносупрессивные препараты. Прогноз заболевания относительно благоприятный и сильно зависит от своевременности постановки диагноза. В связи с выявленным в ряде наблюдений повышенным риском онкологических заболеваний у большинства больных этой группы обоснована онкологическая настороженность [19, 20].

Приводятся собственные клинические наблюдения, иллюстрирующие трудности в выявлении легочного поражения в рамках IgG4-A3.

#### Клиническое наблюдение № 1

Пациентка А. 63 лет. Начало заболевания связывает с появлением слабости и периодического сухого кашля в августе 2015 г. При проведении КТ ОГК выявлено солитарное округлое образование с лучистыми контурами и тяжами к костальной плевре в верхней доле правого легкого. Обследована фтизиатром, данных за туберкулез не получено. Какое-либо лечение не назначалось, рекомендовано динамическое наблюдение. Ухудшение состояния – в 2016 г.; отмечается нарастание одышки, слабости, усиления кашля, появление лихорадки до 38 °С. При динамическом КТ-исследовании отмечено прогрессирующее изменение в легких с появлением множественных зон консолидации участков

«матового стекла», жидкости в правой плевральной полости. В общем анализе крови – повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 26 мм / ч. Проводимая антибактериальная терапия – без существенного эффекта. Направлена на видеоассистированную торакоскопическую краевую резекцию правого легкого. При морфологическом исследовании биоптата – картина пневмонии с признаками организации и эозинофилией. Диагноз трактован как криптогенная организуемая пневмония, начато лечение ГКС (преднизолон в начальной суточной дозе 25 мг с дальнейшим постепенным снижением до 5 мг в сутки) с быстрым положительным эффектом в виде регресса респираторной симптоматики, КТ-изменений. Через 4 мес. после прекращения терапии ГКС вновь появилась общая слабость, одышка, лихорадка до 37,8 °С. Вновь исключен туберкулез, попытки проведения антибактериальной терапии не приводили к положительному эффекту. В результате возобновления терапии ГКС отмечено быстрое уменьшение клинических и рентгенологических изменений. Впервые обратилась в Клинику ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 (КРВПБ имени Е.М.Тареева УКБ № 3) осенью 2017 г. При рентгенологическом исследовании выявлены незначительные фиброзные изменения. Заподозрено IgG4-A3, однако сывороточная концентрация IgG4 определялась в пределах нормальных значений. ИГХ-исследование биоптата легкого не выполнено по техническим причинам. С учетом длительного и успешного курса терапии системными ГКС рекомендовано продолжение постепенного снижения дозы ГКС до пол-

ной отмены. При достижении дозы 1,25 мг в сутки вновь появилась одышка и малопродуктивный кашель, в связи с чем госпитализирована в КРВПБ имени Е.М.Тареева УКБ № 3. Вновь отмечено повышение СОЭ до 29 мм / ч. При КТ ОГК отмечена значительная отрицательная динамика с появлением зон консолидации и участков «матового стекла». При ИГХ-исследовании предоставленного биоптата легких выявлена характерная морфологическая картина с наличием типичных зон фиброза, облитерирующего флебита, плазмоцитарной инфильтрации с содержанием IgG4-позитивных плазматических клеток > 40 % (рис. 1–3). При прицельном расспросе больной обращено внимание на наличие ксерофтальмии, выражено усилившейся после отмены ГКС. Проведена проба Ширмера, при выполнении которой показано значительное снижение скорости слезоотделения. Таким образом, подтверждено наличие IgG4-А3 с поражением легких и слезных желез, возобновлена терапия ГКС в сочетании с цитостатическим препаратом (азатиоприн 100 мг в сутки) с вновь отчетливым положительным эффектом в виде уменьшения респираторной симптоматики и ксерофтальмии. Наблюдение пациентки продолжается.

### Клиническое наблюдение № 2

Пациент К. 65 лет. Начало заболевания – в 2011 г., когда диагностирован иридоциклит тяжелого течения, при котором требова-

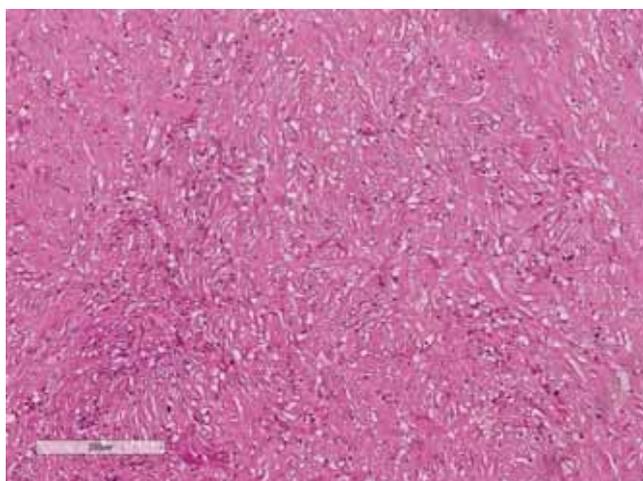


Рис. 1. Зоны сториформного склероза в ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином  
Figure 1. Areas of “storiform” sclerosis in lung tissue. Hematoxylin and eosin staining

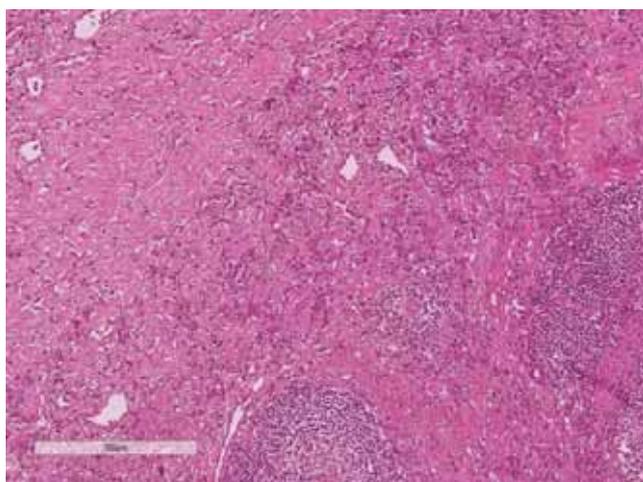


Рис. 2. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация ткани легкого с формированием лимфоидных узелков. Окраска гематоксилином и эозином  
Figure 2. Infiltration of the lung tissue with lymphocytes and plasmocites and formation of lymphoid nodules. Hematoxylin and eosin staining

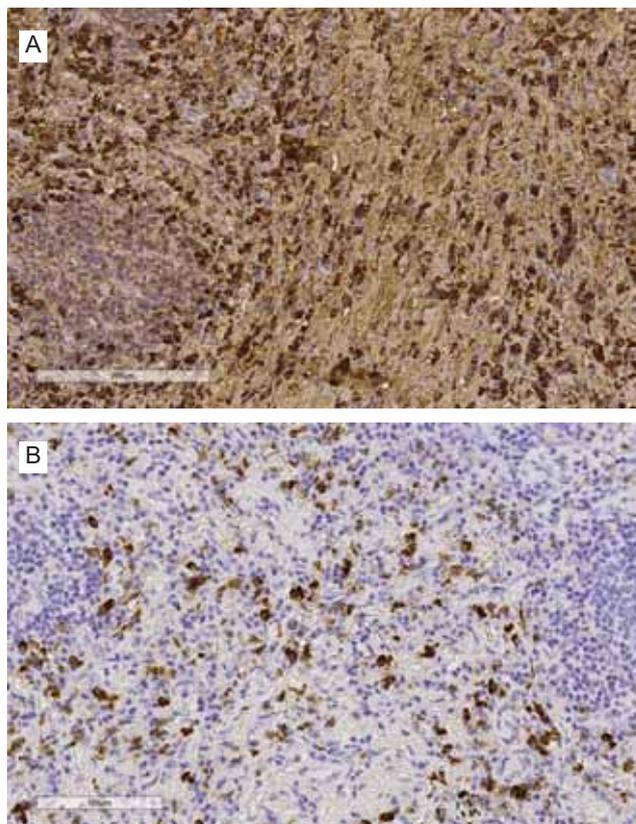


Рис. 3. Позитивно окрашенные плазматические клетки: А – инфильтрата (иммуногистохимическая реакция с антителом к IgG); В – количество позитивно окрашенных плазматических клеток > 40 % общего количества плазматических клеток воспалительного инфильтрата. Иммуногистохимическая реакция с антителом к IgG4

Figure 3. Positive staining of plasmocites: A, an infiltrate (immunohistochemical staining with anti-IgG-antibody); B, number of plasmocites is > 40% of the total number of plasmocites in the inflammatory infiltrate. Immunohistochemical staining with anti-IgG-antibody

лось постоянное местное применение больших доз ГКС. Обследовался в ведущих офтальмологических учреждениях Москвы, точная причина заболевания не установлена. Иридоциклит имел волнообразное течение с обострениями несколько раз в год. В 2016 г. больной отметил появление объемного безболезненного образования в подчелюстной области, в 2017 г. – одышки и малопродуктивного кашля. При проведении КТ ОГК выявлены зоны консолидации и «матового стекла» в сочетании с умеренной внутригрудной лимфаденопатией. В общем анализе крови – повышение СОЭ до 44 мм / ч, наблюдавшееся и ранее. В связи с подозрением на пневмонию проводилась антибактериальная терапия – без эффекта. При дообследовании впервые выявлены признаки поражения почек – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 35 мл / мин в сочетании с протеинурией до 1 г в сутки, умеренной гематурией, сниженной относительной плотностью мочи и преобладанием ночного диуреза. Обратился в КРВПБ имени Е.М.Тареева УКБ № 3.

Наличие характерного синдрома комплекса – поражения легких по типу организуемой пневмонии, почек по типу тубулоинтерстициального нефрита, органа зрения в виде иридоциклита, а также признаки вовлечения подчелюстной слюнной железы позволило заподозрить IgG4-А3. Уровень сывороточного Ig составил 3,85 г / л (норма < 1,35 г / л). Установлены также крайне низкие сывороточные концентрации С3- и С4-компонентов комплемента. При проведении ПЭТ обнаружена патологическая метаболическая активность в множественных зонах консолидации легочной ткани, внутригрудных и надключичных ЛУ, слюнных железах. Уровень патологического накопления РФП в почках оценить не удалось из-за исходно высокой физиологической активности почечной ткани. Для исключения гематологической патологии выполнен иммуноэлектрофорез белков сыворотки

крови и мочи, при котором патологической секреции не обнаружено, однако обращено внимание на наличии дополнительного градиента в зоне IgG4.

По результатам обследования диагностировано IgG4-A3 с поражением легких, почек, органа зрения, слюнной железы. Начата терапия ГКС (преднизолон 40 мг в сутки) с быстрым отчетливым положительным эффектом в виде регресса респираторной симптоматики, улучшения функции почек (увеличение СКФ до 66 мл / мин), нормализации СОЭ и прекращения протеинурии, практически полного исчезновения объемного образования в подчелюстной области; клинические проявления иридоциклита не рецидивируют. Пациент продолжает прием поддерживающей дозы преднизолона 10 мг в сутки.

## Заключение

В настоящее время IgG4-A3 можно рассматривать как одну из наиболее интересных и перспективных областей внутренней медицины, которая представляет собой широкое поле для дифференциальной диагностики. Учитывая достаточно высокую частоту встречаемости полиорганных поражений, для своевременной диагностики данной патологии требуется повышение информированности врачей разных специальностей. Предложенные в настоящее время критерии поражения легких в рамках IgG4-A3, включающие рентгенологические, серологические и морфологические параметры, обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Усовершенствование критериев диагностики будет служить основой для проведения рандомизированных клинических исследований с целью разработки наиболее рациональных подходов к терапии данного заболевания.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

1. Lv X., Gao F., Liu Q. et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related interstitial lung disease. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15 (2): 1465–1473. DOI: 10.3892/etm.2017.5554.
2. Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (3): 4–9. DOI: 10.26442/terarkh20189034-9.
3. Palazzo E., Palazzo C., Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine.* 2014; 81 (1): 27–31. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.06.001.
4. Duvic C., Desrame J., Lévêque C., Nedelec G. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (1): 2397–2399. DOI: 10.1093/ndt/gfh050.
5. Al-Mujaini A., Al-Khabori M., Shenoy K., Wali U. Immunoglobulin G4-related disease: An update. *Oman Med. J.* 2018; 33 (2): 97–103. DOI: 10.5001/omj.2018.20.
6. Zen Y., Inoue D., Kitao A. et al. IgG4-related lung and pleural disease: A clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J.*

- Surg. Pathol.* 2009; 33 (12): 1886–1893. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181bd535b.
7. Inoue D., Zen Y., Abo H. et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology.* 2009; 251 (1): 260–270. DOI: 10.1148/radiol.2511080965.
8. Fujinaga Y., Kadoya M., Hamano H. et al. Radiologic findings of IgG4-related disease. *Curr. Immunol. Rev.* 2011; 7 (2): 186–203. DOI: 10.2174/157339511795194820.
9. Campbell S.N., Rubio E., Loschner A.L. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (9): 1466–1475. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201403-128FR.
10. Trampert D.C., Hubers L.M., van de Graaf S.F.J., Beuers U. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018; 1864 (4, Pt B): 1401–1409. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.07.038.
11. Ito S., Ko S.B.H., Morioka M. et al. Three cases of bronchial asthma preceding IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Allergol. Intern.* 2012; 61 (1): 171–174. DOI: 10.2332/allergolint.11-CR-0352.
12. Sekiguchi H., Horie R., Aksamit T.R. et al. Immunoglobulin G4-related disease mimicking asthma. *Can. Respir. J.* 2013; 20 (2): 87–89. DOI: 10.1155/2013/619453.
13. Yamashita K., Haga H., Kobashi Y. et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: Report of 3 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32 (11): 1620–1626. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318172622f.
14. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22 (1): 21–30. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z.
15. Umehara H., Okazaki K., Nakamura T. et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod. Rheumatol.* 2017; 27 (3): 381–391. DOI: 10.1080/14397595.2017.1290911.
16. Lin W., Zhang P., Chen H. et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res. Ther.* 2017; 19 (1): 25.
17. Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthrit. Rheumatol.* 2015; 67 (7): 1688–1699. DOI: 10.1002/art.39132.
18. Сокол Е.В., Васильев В.И. Лечение IgG4-связанного заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (3): 352–360.
19. Crescioli S., Correa I., Karagiannis P. et al. IgG4 characteristics and functions in cancer immunity. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016; 16: 7. DOI: 10.1007/s11882-015-0580-7.
20. Василенко В.В., Виноградов Д.Л., Бурлакова А.С. IG4-сопряженная патология: состояние проблемы. *Архивъ внутренней медицины.* 2017; 7 (2): 95–106. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106.

Поступила 04.09.18

## References

1. Lv X., Gao F., Liu Q. et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related interstitial lung disease. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15 (2): 1465–1473. DOI: 10.3892/etm.2017.5554.
2. Chuchalin A.G. [IgG-related diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (3): 4–9. DOI: 10.26442/terarkh20189034-9 (in Russian).

3. Palazzo E., Palazzo C., Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine*. 2014; 81 (1): 27–31. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.06.001.
4. Duvic C., Desrame J., Lévêque C., Nedelec G. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2004; 19 (1): 2397–2399. DOI: 10.1093/ndt/gfh050.
5. Al-Mujaini A., Al-Khabori M., Shenoy K., Wali U. Immunoglobulin G4-related disease: An update. *Oman Med. J*. 2018; 33 (2): 97–103. DOI: 10.5001/omj.2018.20.
6. Zen Y., Inoue D., Kitao A. et al. IgG4-related lung and pleural disease: A clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 2009; 33 (12): 1886–1893. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181bd535b.
7. Inoue D., Zen Y., Abo H. et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009; 251 (1): 260–270. DOI: 10.1148/radiol.2511080965.
8. Fujinaga Y., Kadoya M., Hamano H. et al. Radiologic findings of IgG4-related disease. *Curr. Immunol. Rev*. 2011; 7 (2): 186–203. DOI: 10.2174/157339511795194820.
9. Campbell S.N., Rubio E., Loschner A.L. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2014; 11 (9): 1466–1475. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201403-128FR.
10. Trampert D.C., Hubers L.M., van de Graaf S.F.J., Beuers U. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2018; 1864 (4, Pt B): 1401–1409. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.07.038.
11. Ito S., Ko S.B.H., Morioka M. et al. Three cases of bronchial asthma preceding IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Allergol. Intern*. 2012; 61 (1): 171–174. DOI: 10.2332/allergolint.11-CR-0352.
12. Sekiguchi H., Horie R., Aksamit T.R. et al. Immunoglobulin G4-related disease mimicking asthma. *Can. Respir. J*. 2013; 20 (2): 87–89. DOI: 10.1155/2013/619453.
13. Yamashita K., Haga H., Kobashi Y. et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: Report of 3 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol*. 2008; 32 (11): 1620–1626. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318172622f.
14. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol*. 2012; 22 (1): 21–30. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z.
15. Umehara H., Okazaki K., Nakamura T. et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod. Rheumatol*. 2017; 27 (3): 381–391. DOI: 10.1080/14397595.2017.1290911.
16. Lin W., Zhang P., Chen H. et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res. Ther*. 2017; 19 (1): 25.
17. Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (7): 1688–1699. DOI: 10.1002/art.39132.
18. Sokol E.V., Vasil'ev V.I. [Treatment of IgG4-related disease]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54 (3): 352–360 (in Russian).
19. Crescioli S., Correa I., Karagiannis P. et al. IgG4 characteristics and functions in cancer immunity. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2016; 16: 7. DOI: 10.1007/s11882-015-0580-7.
20. Vasilenko V.V., Vinogradov D.L., Burlakova A.S. [IgG4-related disease: state-of-art]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2017; 7 (2): 95–106. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106 (in Russian).

Received September 04, 2018

# Костно-мышечные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких

А.К. Сулейманова, И.А. Баранова

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 авторах

**Сулейманова Ангелина Курбановна** – аспирант и ассистент 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.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com

**Баранова Ирина Александровна** – д. м. н., профессор 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.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru

## Резюме

В обзоре представлены данные о костно-мышечных нарушениях у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Рассматриваются основные факторы риска и патогенетические механизмы остеопороза и дисфункции периферических скелетных мышц у пациентов с ХОБЛ, такие как табакокурение, низкая физическая активность, воспаление, прием глюкокортикостероидов и т. п. Описано влияние низкого уровня витамина D на развитие и прогрессирование костно-мышечных нарушений у больных ХОБЛ, при этом особое внимание уделено саркопении и перекрестным синдромам – кахексии и немощности; показаны основные критерии диагностики, а также вопросы их дифференциации. Приводится разъяснение нового медицинского термина «остеосаркопения», обосновано исследование и оценка этого синдрома у пациентов с ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, дисфункция скелетных мышц, мышечная атрофия, костная плотность, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеопоротические переломы, дефицит витамина D, саркопения, кахексия, немощность, глюкокортикостероиды, воспаление.

Для цитирования: Сулейманова А.К., Баранова И.А. Костно-мышечные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 94–105. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-94-105

# Musculoskeletal disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Angelina K. Suleymanova, Irina A. Baranova

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

## Author information

**Angelina K. Suleymanova**, PhD student and Assistant Lecturer, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com

**Irina A. Baranova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru

## Abstract

Musculoskeletal disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were reviewed in the article. Main risk factors of osteoporosis and peripheral musculoskeletal dysfunction in those patients are smoking, low physical activity, chronic systemic inflammation, and treatment with glucocorticoids. Low levels of vitamin D could contribute to development and progression of musculoskeletal disorders in COPD patients. The authors described main diagnostic and differentiation criteria of sarcopenia and cachexia-frailty overlap syndrome. Recently, a new term "osteosarcopenia" is used and can also be applied to COPD patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, skeletal muscle dysfunction, muscle wasting, bone density; absorptiometry, photon; fragility fractures, vitamin D deficiency, sarcopenia, cachexia, frailty, glucocorticoids; inflammation.

For citation: Suleymanova A.K., Baranova I.A. Musculoskeletal disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 94–105 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-94-105

Классическое определение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как заболевания, которое характеризуется постоянной и прогрессирующей обструкцией дыхательных путей, не охватывает системных проявлений ХОБЛ, таких как дисфункция скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистая патология, снижение массы тела (МТ), остеопороз (ОП), анемия, метаболический синдром и т. п. [1].

Наличие экстрапульмональных проявлений позволяет определить ХОБЛ как системное заболевание, особенно у тяжелых больных [2].

Развитие коморбидных состояний ХОБЛ, предположительно, происходит при наличии общих факторов риска, системных взаимосвязей и прямых взаимодействиях различных патологических процессов. При развитии тех или иных сопутствующих

заболеваний определенную роль могут играть также побочные эффекты терапии ХОБЛ. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь степени тяжести бронхообструкции, установленной согласно критериям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) с риском развития значимых сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нормоцитарная анемия, сахарный диабет, метаболический синдром, ОП и т. д.

К одинаковым факторам риска при ХОБЛ и других коморбидных заболеваниях, которые оказывают существенное влияние на здоровье и качество жизни (КЖ) этих больных, относятся прежде всего курение, пожилой возраст, гиподинамия [3]. Ограничение воздушного потока и особенно гиперинфляция оказывают влияние на сердечную функцию и газообмен [1]. Медиаторы воспаления, молекулярные триггеры и сигнальные молекулы, в частности, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), протеолизиндуцирующий фактор, ядерный фактор каппа-В, миостатин и т. п., циркулирующие в кровяном русле, а также окислительный стресс и дисрегуляция системы «протеолиз–антипротеолиз» не только способствуют истощению и атрофии скелетных мышц, но и инициируют или усугубляют другие сопутствующие патологии [4]. Эти сложные взаимодействия на основе хронического системного воспаления, хронической гипоксии, а также нескольких общих predisposing факторов в настоящее время активно исследуются и анализируются учеными многих стран.

В настоящем обзоре описываются основные костно-мышечные нарушения у больных ХОБЛ.

## Остеопороз

ОП является одним из основных коморбидных состояний у больных ХОБЛ [5], которое часто недооценивается, но приводит к еще большему ухудшению КЖ и неблагоприятным прогнозам.

ОП – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы (КМ), нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. При ХОБЛ низкая минеральная плотность кости (МПК) наблюдается даже у больных среднего возраста, с небольшим стажем курения и не принимавших системные глюкокортикостероиды (сГКС) [6]. Состояние пациентов с ХОБЛ еще больше усугубляется при переломах тел позвонков и ребер, ухудшая эвакуацию мокроты и приводя к прогрессированию дыхательной недостаточности за счет уменьшения легочных объемов. По данным исследований у лиц, не страдающих заболеваниями органов дыхания, каждый перелом грудного позвонка приводит к снижению форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) приблизительно на 9 % [7]. Схожие данные получены в исследовании *I. Lombardi Jr. et al.*, при этом выявлена сильная отри-

цательная линейная корреляция между углом кифоза, сформировавшегося в результате компрессионных переломов позвонков, и ФЖЕЛ, а также объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [8]. Первоначально ассоциация между переломами позвоночника и нарушением легочной функции малозаметна, но она становится клинически значимой при тяжелом ОП и пульмонологических заболеваниях. Существует ряд доказательств о связи низкой МПК с эмфиземой легких [9], снижением показателей ОФВ<sub>1</sub> и жизненной емкости легких у больных ХОБЛ [10].

## Факторы риска развития остеопороза у больных хронической обструктивной болезнью легких

Развитию ОП при ХОБЛ способствуют многие известные факторы риска, среди которых следует выделить основные.

**Табакокурение** является основной причиной развития ХОБЛ и одновременно значимым фактором риска остеопоротических переломов. Патологические механизмы, лежащие в основе ОП у курильщиков, изучены неполностью. Считается, что при табакокурении увеличивается резорбция костной ткани, оказывая влияние на абсорбцию кальция в кишечнике; отмечается также повышение уровня эндогенного кортизола, способствующего снижению МПК [11]. По данным метаанализов, МПК у курильщиков в 1,5–2 раза ниже, чем у некурящих. Риск переломов любой локализации у курящих по сравнению с некурящими возрастает в 1,25 раза, а переломов бедра – в 1,84 раза [12]. МПК у женщин в постменопаузе достоверно ниже у курящих, чем у некурящих, и эта разница линейно увеличивается с возрастом. Установлено, что риск перелома бедра у курильщиков в возрасте 60 лет увеличивается на 17 %, 70 лет – на 41 %, 80 лет – на 71 %, 90 лет – на 108 % [13]. У пожилых женщин 1 из 8 случаев перелома бедра обусловлен курением. Наконец, риск падения у пожилых курящих пациентов выше, чем у некурящих людей аналогичного возраста [14]. При табакокурении в прошлом риск переломов также повышается.

**Низкие показатели индекса массы тела и индекса тощей массы.** Риск переломов, в частности, шейки бедра, достоверно повышается при низких показателях индекса массы тела (ИМТ) и индекса тощей массы. Хотя по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сниженное значение ИМТ составляет < 18 кг / м<sup>2</sup> [15], при ХОБЛ обычно используется пороговый уровень 21 кг / м<sup>2</sup>, соответствующий < 90 % идеальной МТ согласно таблицам страхования жизни (*Metropolitan Life Insurance Tables*) [16]. При использовании классификации ВОЗ распространенность сниженной МТ возросла с утяжелением течения ХОБЛ. У женщин при ХОБЛ IV стадии по GOLD распространенность низкой МТ достигает 30 % [17]. Механизмы, лежащие в основе потери МТ при данном заболевании, до конца не изучены, существует ряд предположений по этому поводу, например, недостаточное потребление

пищи, повышенный расход энергии и превалирование катаболических процессов, системное воспаление, тканевая гипоксия, влияние медикаментозной терапии [18]. При ХОБЛ также определяется более низкий индекс тощей массы [19].

**Низкий уровень физической активности.** Многие больные ХОБЛ с тяжелой бронхиальной обструкцией и дыхательной недостаточностью вынуждены часто находиться в условиях стационара, вести малоактивный образ жизни. Отсутствие постоянной физической нагрузки может приводить к потере костной ткани. По данным эпидемиологического исследования [20] установлено, что при малоактивном образе жизни МПК на 30 % ниже, чем при обычной физической активности. Результатом соблюдения длительного постельного режима (> 2 мес.) является потеря 0,3–0,4 % объема КМ ежемесячно. В данном случае уменьшается не только костная, но и мышечная масса (ММ), что может являться дополнительным фактором риска как ОП, так и падений, переломов костей [21].

**Дыхательная недостаточность** (гипоксемическая и гиперкапническая) также может приводить к развитию ОП. Данные некоторых исследований свидетельствуют о взаимосвязи МПК и тяжести гипоксии, при этом наиболее низкие показатели МПК наблюдались у пациентов, нуждающихся в трансплантации легких [22]. Выявлена положительная корреляция между МПК и улучшением функциональных показателей у больных ХОБЛ после резекции эмфизематозных булл [23].

**Злоупотребление алкоголем.** Лица с доказанным наличием синдрома алкогольной зависимости составляют до 17 % пациентов пульмонологических отделений [24]. Наличие синдрома алкогольной зависимости у больных ХОБЛ особенно актуально, т. к. алкоголь способен выступить модифицирующим фактором при легочной патологии. Сочетание ХОБЛ и алкоголизма обусловлено общими механизмами возникновения. Зависимость от никотина и алкоголя формируется по сходному принципу и затрагивает одни и те же структуры головного мозга (ствол, лимбическая система). Установлено, что дыхательные пути являются общей «точкой приложения» токсических эффектов алкоголя и табака [24]. Повреждение этанолом предполагает, в первую очередь, поражение сосудистых и клеточных мембран, что вызывает дистрофические, некротические, атрофические и склеротические изменения в сосудах микроциркуляции и артериях более крупного калибра; нарастание объема эритроцитов, ригидности их цитолеммы и нарушение кровотока. Сочетание этих процессов приводит к хронической гипоксии. Среди органов-мишеней воздействия алкоголя чаще всего упоминается желудочно-кишечный тракт, однако органы дыхания не являются исключением в каскаде полиорганного токсического поражения [24]. Одновременно с деструктивными

морфологическими изменениями развиваются приспособительно-компенсаторные процессы во внутренних органах, в т. ч. перифокальная эмфизема легких\*. Иммуносупрессивный эффект этанола реализуется в нарушении образования альвеолярных макрофагов. Этому способствует и непосредственное выделение легкими продуктов метаболизма этанола [25]. На фоне токсического поражения центральной нервной системы склонность к аспирации и явления иммуносупрессии обуславливают повышение вероятности развития тяжелых инфекций легких. Также доказано негативное влияние употребления высоких доз алкоголя на мукоцилиарный клиренс [26].

Влияние алкоголя на остеогенез связано с его прямым антипролиферативным эффектом на остеобласты [20]. Приводятся данные об изменении уровня паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D на фоне приема различных доз алкоголя [27], нарушениях абсорбции кальция и витамина D. Очевидно, что при злоупотреблении алкоголем повышается склонность к падениям, следовательно, возрастает риск переломов костей. Фактором риска ОП и переломов является потребление > 36 мл в пересчете на чистый этанол [28].

**Терапия глюкокортикостероидами.** Использование сГКС является, очевидно, одним из наиболее важных факторов, определяющих хрупкость костей при ХОБЛ. Связь между приемом ингаляционных ГКС и переломами обнаружена в некоторых фармакоэпидемиологических исследованиях, однако при этом не полностью учитывались степень тяжести ХОБЛ или число обострений и их лечение [1]. Длительное ( $\geq 3$  мес.) применение сГКС считается одним из главных факторов риска ОП и переломов. ОП, обусловленный приемом ГКС, является основной формой вторичного ОП [29]. Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в первый год применения сГКС. В поясничном отделе позвоночника КМ может уменьшиться на 30 % за первые 6 мес. лечения [30]. Более высокая по сравнению с физиологической скорость снижения МПК отмечается в течение всего периода лечения сГКС. В процесс вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная костная ткань. По данным метаанализа 66 исследований ( $n = 2\ 891$ ), предметом изучения которых являлась МПК при приеме сГКС, показано, что потеря КМ превышает ожидаемую по возрасту и полу в поясничном отделе позвоночника и бедре на 11 %, а в дистальном отделе предплечья – на 12 % [31]. По данным ряда исследований установлено, что после прекращения приема сГКС потеря КМ частично обратима [32]. Для лиц, получающих сГКС, относительный риск переломов выше, чем в популяции. Риск развития переломов резко увеличивается сразу после начала терапии сГКС и так же резко снижается после ее прекращения [32], оставаясь тем не менее выше такового в популяции [33].

\* Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия алкогольной болезни: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2009. Доступно на: <http://www.disscat.com/content/patologicheskaya-anatomiya-alkogolnoi-bolezni>

Факторы риска, такие как возраст, ИМТ, применение сГКС, курение в настоящее время, злоупотребление алкоголем, входят в компьютерный алгоритм FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), разработанный ВОЗ. ХОБЛ относится к основным заболеваниям, приводящим к вторичному ОП, и при оценке FRAX в графе «Вторичный остеопороз» следует подчеркнуть ответ «Да», если у пациента установлена ХОБЛ.

К другим не менее важным факторам риска относятся низкий уровень витамина D и системный воспалительный процесс.

**Низкий уровень витамина D.** Согласно клиническим рекомендациям Международного эндокринологического общества, недостаток витамина D определяется при уровне 25(ОН)D сыворотки крови 20–30 нг / мл (50–75 нмоль / л), а дефицит витамина D – < 20 нг / мл (< 50 нмоль / л) [34]. Безусловно, низкий уровень витамина D является фактором риска ОП. Витамин D имеет значение для абсорбции кальция в кишечнике и почках, ремоделирования костной ткани. Недостаточность и дефицит витамина D приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, ускоряющего метаболизм в костной ткани. Имеются данные о снижении образования активных форм витамина D и экспрессии его рецептора (VDR) с возрастом, что способствует активации провоспалительных цитокинов в скелетных мышцах, повышению адипогенеза в костном мозге и внутримышечной жировой ткани [35]. Патологические механизмы развития ОП связаны не только с недостатком / дефицитом витамина D, но и с нарушением синтеза D-гормона, снижением числа VDR и / или потерей их чувствительности в органах-мишенях. В результате изменяется активность костных клеток, нарушаются процессы ремоделирования и минерализации костной ткани. Снижение продукции D-гормона и аффинности VDR приводит к нарушению нормального функционирования нейромышечного аппарата. У людей пожилого возраста параллельно со снижением прочности кости происходит потеря ММ и силы, изменяются походка и осанка, повышается риск падений.

В подобранных по возрасту контролируемых исследованиях показано, что у пациентов с ХОБЛ наблюдаются значительно более низкий уровень витамина D в сравнении с контрольной группой, а дефицит витамина D независимо связан с частыми обострениями и госпитализациями в течение 1 года [36]. *W.Janssens et al.* показано, что дефицит витамина D встречается чаще (60–77 %) в случае ХОБЛ по сравнению с курильщиками с нормальной функцией легких (31 %) [36]. Доказанными факторами риска недостатка и дефицита витамина D являются истощение, курение, пожилой возраст, низкая физическая активность, применение сГКС, что часто наблюдается при ХОБЛ [35, 37].

Хотя роль дефицита витамина D при обострениях ХОБЛ до сих пор обсуждается, вероятно участие витамина D в производстве антимикробных пептидов, регуляции воспалительного ответа и ремодели-

ровании дыхательных путей. Витамин D подавляет выработку ряда провоспалительных цитокинов и приводит к снижению активности Т-лимфоцитов, вовлеченных в патогенез ХОБЛ. Кроме того, иммунные клетки, клетки респираторного эпителия способны преобразовывать неактивную форму витамина D в его активную форму (1,25(ОН)<sub>2</sub>D) [38]. На сегодняшний день по результатам исследований показано, что низкий уровень витамина D связан с увеличением частоты респираторных инфекций как при ХОБЛ, так и у здоровых лиц [39].

**Воспалительная реакция,** возникающая вследствие воздействия различных патогенов или при повреждении тканей организма, включает активацию клеток иммунной системы и выработку цитокинов (TNF- $\alpha$ , интерлейкины (IL), хемокины, интерфероны и т. п.). Воспалительный процесс при ХОБЛ может затрагивать различные органы и системы, в т. ч. кость, где он оказывает влияние на ремоделирование костной ткани. Предполагается, что провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и т. п. могут стимулировать остеокласты и усиливать резорбцию костной ткани, повышать каталитическую активность ферментов, способствуя тем самым развитию ОП. ОП и повышенная частота переломов описаны при многих других воспалительных заболеваниях – хронических воспалениях суставов (ревматоидный артрит, спондилоартропатии, псориатический артрит), кишечника, системных патологиях (системная красная волчанка, системные васкулиты и т. д.) [40].

**Частые обострения** при ХОБЛ также могут являться причиной снижения МПК, т. к. во время обострений увеличивается влияние всех перечисленных факторов.

### Диагностика остеопороза

Диагноз ОП может быть установлен в следующих случаях:

- клинически на основании низкоэнергетичного перелома в анамнезе;
- при остеоденситометрии аксиального скелета (поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра) у женщин в постменопаузе и мужчин не моложе 50 лет при показателях МПК по Т-критерию  $\leq (-2,5)$  стандартных отклонений. У лиц такого же возраста, но принимающих длительно ( $\geq 3$  мес.) сГКС, диагноз ГКС-обусловленного ОП устанавливается при более высоких показателях МПК (Т-критерий  $\leq (-1,5)$  стандартных отклонений);
- при отсутствии низкоэнергетичных переломов в анамнезе и невозможности проведения остеоденситометрии аксиального скелета диагноз вероятного ОП может быть поставлен на основании высокого абсолютного риска переломов по FRAX, превышающего порог терапевтического вмешательства. FRAX применяется только у женщин после наступления менопаузы и мужчин 50 лет и старше, ранее не получавших лечение по поводу ОП. У женщин возможно использование модели с 40 лет (при ранней менопаузе).

У больных, длительно ( $\geq 3$  мес.) принимающих сГКС, лечение антиостеопоротическими препаратами также назначается при высокой суточной дозе сГКС ( $\geq 7,5$  мг в эквиваленте к преднизолону) и / или лицам в возрасте 70 лет и старше [41].

### Дисфункция периферических скелетных мышц

При ХОБЛ патологический процесс затрагивает не только дыхательную, но и периферическую скелетную мускулатуру. Дисфункция мышц конечностей является частым проявлением ХОБЛ [42]. Наблюдаются мышечная слабость, атрофия, структурные (например, преобладание мышечных волокон 2-го типа) и метаболические изменения. Доказана взаимосвязь дисфункции мышц конечностей с неблагоприятным прогнозом независимо от показателей функции легких [43] со снижением КЖ и большей потребностью в медицинской помощи.

ММ и функция мышц в различных группах мышц снижаются неодинаково. Наиболее уязвимы мышцы нижних конечностей, однако страдают и мышцы верхних конечностей, особенно в проксимальных отделах [44]. Снижение силы мышц в большинстве случаев отражает снижение ММ. Однако в некоторых случаях эта взаимосвязь нарушается, обычно это наблюдается у лиц, длительно принимающих сГКС.

Во время обострения ХОБЛ снижается сила мышц как нижних, так и верхних конечностей. По некоторым данным сила четырехглавой мышцы восстанавливается только через 3 мес. после стационарного лечения по поводу обострения ХОБЛ [44]. Показано, что снижение силы кисти ассоциировано с повышенным риском повторной госпитализации по поводу обострения ХОБЛ [45].

#### Таблица

**Этиология мышечной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких (адаптировано из [42])**

Table

**Etiology of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (modified from [42])**

<b>Этиология мышечной дисфункции при ХОБЛ:</b>
• неиспользование (низкий уровень физической активности)
• воспаление
• окислительный стресс
• гипоксемия
• гиперкапния
• низкий уровень анаболических гормонов и факторов роста
• терапия сГКС
• дефицит витамина D
<b>Факторы, способствующие восприимчивости мышц к усталости:</b>
• центральная усталость – афферентная передача от мышц конечностей
• снижение доставки $O_2$ (снижение сердечного выброса, капиллярности, конкурирование между кровотоком конечностей и легочным кровотоком)
• нарушение метаболизма мышцы (снижение активности окислительных ферментов, функции митохондрий)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

### Причины дисфункции мышц конечностей

Основные причины мышечной дисфункции приведены в таблице.

**Низким уровнем физической активности** у больных ХОБЛ в определенной степени можно объяснить изменения (слабость, атрофия, снижение площади поперечного сечения, потеря волокон 1-го типа, снижение активности окислительных ферментов, уменьшение отношения капилляров и мышечных волокон, раннее накопления лактата, снижение скорости ресинтеза креатинфосфата после тренировки, нарушение окислительно-восстановительного статуса), происходящие при дисфункции мышц конечностей. У здоровых людей такие изменения обратимы после тренировок.

Предметом обсуждения в последние годы является вопрос о том, не усугубляются ли дисфункция и клеточные изменения при ХОБЛ развитием миопатии (т. е. более выраженными изменениями мышц конечностей, которые не могут быть объяснены только неактивностью пациента и являются не полностью обратимыми при физических тренировках). В качестве доказательств развития миопатии при ХОБЛ приводятся следующие аргументы:

- мышечная функция (сила или выносливость) не коррелирует или плохо коррелирует со степенью физической активности, оцененной с помощью вопросников или измерений;
- при одинаково низкой физической активности наблюдаются различия между функцией мышц и / или ее структурой у пациентов с ХОБЛ и здоровых;
- при тренировках некоторые характеристики улучшаются, но не меняется мышечная типология (не увеличивается доля волокон 1-го типа, что обычно наблюдается у здоровых);
- слабость четырехглавой мышцы наблюдается при любой тяжести ХОБЛ [42].

**Воспаление.** Несмотря на некоторые противоречия результатов различных исследований, влияние системного воспаления на мышцы конечностей активно изучается не только при обострении, но и при стабильном течении ХОБЛ.

**В случае несбалансированного окислительного стресса** может увеличиться деградация протеинов мышц, нарушающая их целостность [42].

**Гипоксемия** приводит к снижению ММ. При низком содержании кислорода культивируемые миобласты медленнее пролиферируют и дифференцируются [46]. Кроме того, гипоксемия способствует течению процессов, вызванных воспалением и окислительным дисбалансом.

**Гиперкапния.** Снижение рН тканей и развивающийся ацидоз приводит к нарушению синтеза и разрушению сократительных протеинов [47].

**Низкий уровень анаболических гормонов и факторов роста.** Сама болезнь – ХОБЛ, а также хроническая гипоксемия и терапия ГКС могут способствовать снижению уровня тестостерона и развитию гипогонадизма у мужчин. Однако по результатам попереч-

ных исследований получены достаточно противоречивые данные о взаимосвязи между уровнем тестостерона сыворотки крови и параметрами функции мышц конечностей [42]. Более интересным представляется изучение миостатина (представителя семейства трансформирующих факторов роста- $\beta$ , оказывающего негативное воздействие на пролиферацию миобластов). При ХОБЛ выявлено повышение транскрипции мРНК миостатина и экспрессии белка в четырехглавой мышце, а также повышение уровня миостатина в сыворотке крови [42].

**Энергетический дисбаланс** может привести к атрофии мышц конечностей. Он связан с воздействием комплекса факторов, включая плохое питание, повышенный расход энергии, нарушение между синтезом и распадом мышечного белка, усиление липолиза, увеличение легочных и системных воспалительных медиаторов. Тахипноэ приводит не только к увеличению энергетических затрат организма, но и снижению потребления пищевых продуктов. Для сохранения энергии больной становится менее активным, что наблюдается не только во время обострения, но и в течение 1 мес. после. При частых обострениях физическое состояние восстанавливается в меньшей степени, чем при редких.

При ХОБЛ постоянное или частое использование сГКС способствует развитию мышечной атрофии и слабости, а использование фторированных форм сГКС приводит к выраженной атрофии волокон 2-го типа [48]. Механизмы воздействия включают нарушение образования сократительных белков и подавление регуляторных процессов инсулиноподобного фактора роста-1, повышение протеолиза вследствие повышения уровня миостатина [49].

**Дефицит витамина D** распространен у больных ХОБЛ. В 60–70 % случаев ХОБЛ тяжелой степени уровень 25ОНД составляет  $< 20$  нг / мл [42].

В недавних исследованиях обнаружена связь дефицита витамина D с мышечной дисфункцией как у взрослых, так и у детей. Установлено, что для нормального функционирования мышечного аппарата у взрослых уровень витамина D в сыворотке крови должен составлять  $> 30$  нг / мл. Известно, что пациенты с ХОБЛ, как правило, старше, физически менее активны, реже пребывают вне дома и меньше подвергаются воздействию ультрафиолетовых лучей, что также может способствовать развитию дефицита витамина D [36]. Низкий уровень витамина D в пожилом возрасте связан с уменьшением доли мышечных волокон 2-го типа, что повышает риск падений [50]. По данным обсервационных исследований показана связь между витамином D, мышцами и физической работоспособностью в пожилом возрасте [48].

**Табакокурение** не является основной причиной развития дисфункции скелетной мускулатуры, а только одним из предрасполагающих факторов. Курение коррелирует со снижением площади поперечного сечения и долей волокон 1-го типа, снижением активности цитохромоксидазы, повышением активности лактатдегидрогеназы и высоким уровнем

окисления протеинов в четырехглавой мышце [42].

### Исследование мышц конечностей

Исследуются следующие параметры:

- физическая работоспособность (применяются клинические тесты — измерение скорости походки (при дистанции 6 и 4 м), а также специальные тесты (SPPB (*Short Physical Performance Battery*)), включающие пробы на баланс, скорость ходьбы; тест «Встать со стула»);
- сила мышц измеряется с помощью медицинских динамометров;
- ММ; при этом стандартное исследование ИМТ не позволяет охарактеризовать нарушения скелетной мускулатуры при ХОБЛ и оценить показатели состава тела (жировая масса, тощая масса и т. п.), поэтому при хронических заболеваниях, в т. ч. ХОБЛ, состав тела оценивается с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), менее аккуратным методом является биоимпедансный анализ (БИА). К методам локальной оценки ММ относятся компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование;
- морфологические и биохимические характеристики, оцениваемые после биопсии.

### Синдромы кахексии, саркопении и немощности

Наибольшее число исследований при ХОБЛ направлены на изучение мышц конечностей, прежде всего четырехглавой мышцы (в связи с простотой оценки). Однако мышечная дисфункция также оценивается при ряде клинических синдромов, каждый из которых имеет различный диагностический алгоритм.

**Кахексия** (от греческого *cac* — плохой, *hexis* — состояние) представляет собой сложный метаболический синдром, обусловленный влиянием основного заболевания, и характеризуется снижением МТ и ММ [51]. Чаще всего термин «кахексия» используется при обследовании онкологических больных, лиц с терминальной стадией болезни почек и сердечной недостаточности, но редко применяется у больных ХОБЛ. Основными критериями кахексии, которые оцениваются исключительно в динамике, являются снижение МТ  $\geq 5\%$  в течение 12 мес. и ИМТ  $< 20$  кг / м<sup>2</sup>. Дополнительные критерии включают снижение мышечной силы, индекса тощей массы, утомляемость, анорексию, изменения лабораторных показателей крови (снижение уровня альбумина ( $< 3,2$  г / дл); анемия (гемоглобин  $< 12$  г / дл); повышение воспалительных маркеров (уровень С-реактивного белка  $> 5,0$  мг / л; IL-6  $> 4,0$  пг / мл) [51]. Для установления диагноза кахексия необходимо наличие всех основных критериев и  $\geq 3$  дополнительных [51]. Кахексия часто связана с воспалением, резистентностью к инсулину, анорексией и повышенным распадом мышечных белков.

Из области геронтологии пришли такие понятия, как «саркопения» (СП) и «немощность». Эти синдромы являются важными медико-социальными

проблемами ввиду их значительной распространенности и ассоциации с неблагоприятным исходом.

**Немоцность** (хрупкость, старческая астения) – клинический синдром, характеризующий состояние здоровья пациента пожилого, старческого возраста и отражающий потребность в специальном уходе. Немоцность является более широким синдромом, чем СП, поскольку охватывает физические, социальные, когнитивные и психологические домены. Немоцность развивается в результате возрастного снижения функционирования многих систем организма, что приводит к постепенному уменьшению физиологического резерва и повышенной уязвимости к внезапным изменениям в состоянии здоровья в ответ на незначительный стресс, например, небольшую инфекцию. Согласно определению *L.P.Fried et al.*, старческая астения устанавливается при наличии следующих 5 критериев:

- потеря МТ;
- доказанное динамометрическое снижение силы кисти;
- выраженная слабость;
- повышенная утомляемость;
- снижение скорости походки [52].

У лиц с хроническими легочными заболеваниями распространенность немощности возрастает, составляя, по данным различных исследований, от 5 до 65 % [52]. Выявлена корреляция с большим числом факторов, таких как гиподинамия, тяжесть одышки, нарушение легочной функции, наличие сопутствующих заболеваний. Сочетание немощности с указанными критериями является фактором негативного прогноза.

**Саркопения** занимает особое место среди дегенеративно-мышечных заболеваний. СП – это прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, которое связано с высоким риском неблагоприятных исходов, таких как падения, переломы, инвалидность и смерть [53]. Термин «саркопения» (от греч. *sarx* и *penia* – потеря плоти) получил свое распространение в медицине относительно недавно. Впервые он был предложен *I.H.Rozenberg* (1989) и применялся для описания возрастной потери ММ. Однако в дальнейшем показано, что многие генетические факторы, образ жизни и факторы окружающей среды (например, курение, отсутствие физической активности, неправильная диета) вносят свой вклад и ускоряют развитие СП независимо

от возраста (рис. 1). Поэтому, хотя СП чаще развивается у пожилых людей (старше 65 лет), она может возникать и у лиц более молодого возраста. В связи с этим выделяются первичная СП – при отсутствии явных причин для ее развития, кроме возраста, и вторичная – когда эти причины очевидны. Вторичная СП менее изучена, она может быть обусловлена образом жизни (например, длительная иммобилизация), дефицитом питания (например, мальабсорбция, анорексия) и тяжелыми хроническими заболеваниями, в т. ч. воспалительными.

Согласно Европейскому консенсусу, обследование на СП проводится у лиц в возрасте старше 65 лет; у больных моложе 65 лет применение диагностического алгоритма возможно при наличии факторов риска [53]. Для выявления больных с возможной СП используется опросник для скрининга саркопении (*A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia – SARC-F*). На 1-м этапе диагностики оценивается мышечная сила как наиболее надежная характеристика функции мышц. Для этого рекомендуется использовать кистевой динамометр или тест «Встать со стула». При низких показателях мышечной силы диагноз СП считается вероятным. Диагноз подтверждается при снижении ММ и качества мышц после проведения более сложных методов исследования, таких как ДРА, БИА, КТ, МРТ. Например, ММ при ДРА можно оценить с помощью индекса аппендикулярной тощей массы (ИАТМ), который определяется как соотношение суммарной тощей массы верхних и нижних конечностей (кг) и роста (м<sup>2</sup>). Значения ИАТМ ≤ 7,0 кг / м<sup>2</sup> у мужчин и ≤ 6,0 кг / м<sup>2</sup> у женщин указывают на наличие СП [53]. Заключительным этапом диагностики является оценка степени тяжести СП. СП считается тяжелой, если помимо уменьшения мышечной силы, ММ и качества мышц, снижается также физическая активность. Алгоритм диагностики СП приведен на рис. 2.

Число исследований, направленных на изучение СП и немощности при ХОБЛ, невелико. По данным [54], распространенность СП у больных со стабильной ХОБЛ составила 15 %, при этом выявлена взаимосвязь СП с тяжестью течения заболевания.

## Перекрест синдромов / фенотипов

По данным исследования [55], у больных ХОБЛ (*n* = 707) проанализирована распространенность

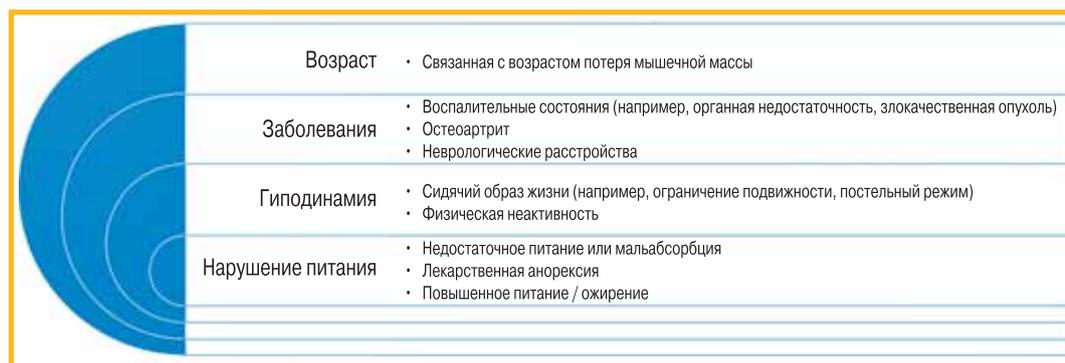


Рис. 1. Основные причины саркопении (адаптировано из [53])  
Figure 1. Main causes of sarcopenia (modified from [53])

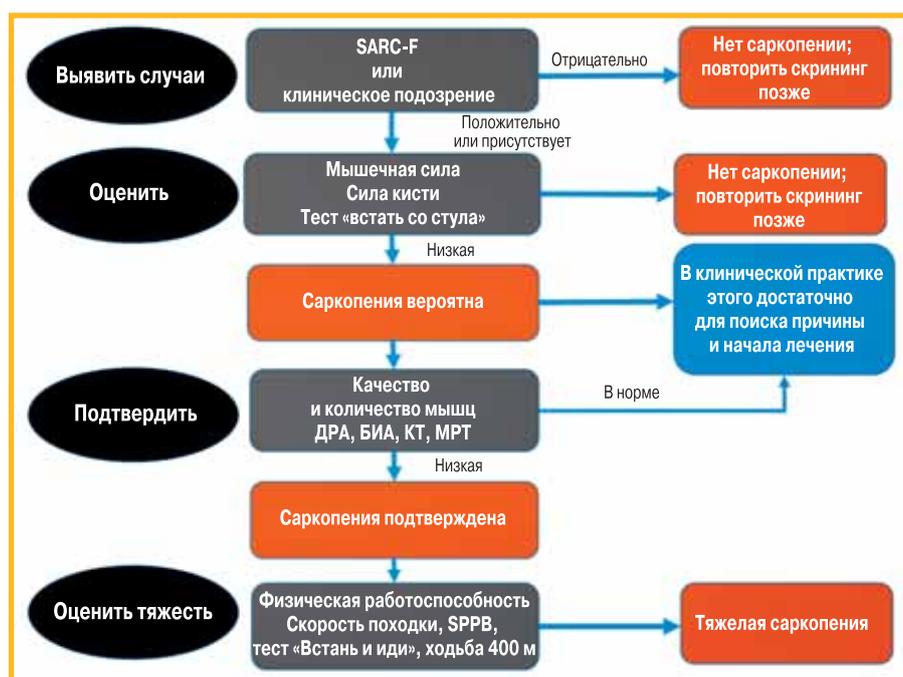


Рис. 2. Алгоритм диагностики саркопении (адаптировано из [53])  
Примечание: SARC-F (*A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia*) – опросник для скрининга саркопении); ДРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; БИА – биоимпедансный анализ; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; SPPB (*short physical performance battery*) – стандартизованный тест «Короткая физическая характеристика». Figure 2. A diagnostic algorithm for sarcopenia (modified from [53])

снижения силы четырехглавой мышцы, СП и немощности. Показано, что эти разные клинические фенотипы сочетаются друг с другом (рис. 3). Слабость квадрицепса наблюдалась чаще (57 %), немощность – в 23 % случаев, СП – в 12 %. У 64 % пациентов со слабостью четырехглавой мышцы СП и немощность не установлены; только у 16 % больных с синдромом немощности не отмечено ни СП, ни слабости квадрицепса; в 3 % случаев определены все 3 фенотипа.

### Сочетание скелетных и мышечных нарушений

Таким образом, развитие ОП и дисфункции периферических скелетных мышц имеют общие причины, особенно у пожилых людей, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями. В ряде исследований у женщин в постменопаузе показано, что при ОП ММ конечностей достоверно ниже, чем при нормальной МПК. Развитие СП отмечено у 50 % женщин с ОП и 25 % женщин с остеопенией [56].

Совсем недавно появился термин «остеосаркопения», поскольку имеются многочисленные доказательства того, что изменения МПК тесно связаны



Рис. 3. Взаимосвязь понятий «немощность», «саркопения», «слабость квадрицепса» у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по данным исследования M. Maddocks et al. (адаптировано из [55])

Figure 3. A relationship between terms “weakness”, “sarcopenia” and “weakness of quadriceps” in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to M. Maddocks et al. (modified from [55])

с состоянием скелетной мускулатуры. Этот термин предлагается использовать для лиц, имеющих одновременно СП и сниженные ( $< (-1)$  стандартного отклонения) показатели МПК (остеопения или ОП). При СП повышается риск падений, переломов, снижается КЖ.

СП и ОП имеют общие патофизиологические механизмы развития, факторы риска, подходы к диагностике и лечению, однако это относительно новая область исследования, еще не полностью изученная. Одним из возможных механизмов считается повышение концентрации воспалительных цитокинов в сыворотке крови, преимущественно IL-6 и TNF- $\alpha$  [57], которые связаны с системной воспалительной реакцией. Еще одним патофизиологическим механизмом, вероятно, является снижение уровня белка остеокальцина – маркера остеосинтеза, который стимулирует пролиферацию  $\beta$ -клеток и секрецию инсулина, а также оказывает прямое влияние на рост ММ [58]. Мышечная ткань участвует в секреции некоторых активных молекул, которые влияют на костный обмен, например, инсулиноподобный фактор роста-1, остеоглицин, иризин, остео-нектин, фактор роста фибробластов-2, IL-6, IL-15 и миостатин [59].

В настоящее время данных о распространенности и проявлениях остеосаркопении у больных ХОБЛ в литературе не найдено. Ожидается, что остеосаркопения является часто встречающимся синдромом при ХОБЛ, что, вероятно, связано не только с возрастом, но и ассоциировано с тяжестью течения основного заболевания, нарушениями легочной функции, частотой и тяжестью обострений, а также с дисфункцией и атрофией дыхательных мышц. Очевидно, что развитие остеосаркопении у больных ХОБЛ оказывает значимое воздействие на физическую активность и КЖ, при этом ухудшается прогноз у больных и увеличиваются экономические потери.

## Заключение

Таким образом, костно-мышечные нарушения, такие как ОП и дисфункция периферических скелетных мышц являются распространенными заболеваниями при ХОБЛ. Развитие СП и перекрестных с ней фенотипов (немощность, кахексия) у больных ХОБЛ связано не только с возрастом – заболевание носит вторичный характер, ассоциировано с тяжестью течения основного заболевания, частотой и тяжестью обострений. В литературе представлено множество доказательств общих патофизиологических механизмов развития, факторов риска и подходов к диагностике ОП и СП. Для определения сочетания костных и мышечных нарушений относительно недавно введен термин «остеосаркопения». Эта новая область медицины требует дальнейшего изучения, однако уже сейчас очевидно, что при развитии синдрома остеосаркопии у больных ХОБЛ ухудшается прогноз, увеличивается количество госпитализаций, затрат на лечение, экономических потерь вследствие временной нетрудоспособности пациентов, ухудшается социальная адаптация больных ХОБЛ.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
- Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
- Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 420–428. DOI: 10.1183/09031936.05.00136304.
- Jackman R.W., Kandarian S.C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004; 287 (4): 834–843. DOI: 10.1152/ajpcell.00579.2003.
- Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
- Jaramillo J.D., Wilson C., Stinson D.J. et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 648–656. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
- Leech J.A., Dulberg C., Kellie S. et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (1): 68–71. DOI: 10.1164/ajrccm/141.1.68.
- Lombardi I. Jr, Oliveira L.M., Mayer A.F. et al. Evaluation of pulmonary function and quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (10): 1247–1253. DOI: 10.1007/s00198-005-1834-3.
- Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 885–890. DOI: 10.1164/rccm.201004-0666OC.
- Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – A cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101 (1): 177–185. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.029.
- Baron J.A., Comi R.J., Cryns V. et al. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 272 (1): 151–155.
- Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (2): 155–162. DOI: 10.1007/s00198-004-1640-3.
- Law M.R., Hackshaw A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture; recognition of a major effect. *Br. Med. J.* 1997; 315 (7112): 841–846. DOI: 10.1136/bmj.315.7112.841.
- Nelson H.D., Nevitt M.C., Scott J.C. et al. Smoking, alcohol, and neuromuscular and physical function of older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA.* 1994; 272 (23): 1825–1831.
- Biskobing D.M. COPD and osteoporosis. *Chest.* 2002; 121 (2): 609–620.
- 1983 metropolitan height and weight tables. *Stat. Bull. Metrop. Life Found.* 1983; 64 (1): 3–9.
- Schols A.M., Soeters P.B., Dingemans A.M. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (5): 1151–1156. DOI: 10.1164/ajrccm/147.5.1151.
- Jones A., Fay J.K., Burr M. et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (1): CD003537. DOI: 10.1002/14651858.CD003537.
- Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101 (1): 177–185. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.029.
- Jain R.K., Vokes T. Physical activity as measured by accelerometer in NHANES 2005–2006 is associated with better bone density and trabecular bone score in older adults. *Arch. Osteoporos.* 2019; 14: 29. DOI: 10.1007/s11657-019-0583-4.
- Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (2): 171–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.046.
- Adler R.A., Funkhouser H.L., Petkov V.I. et al. Osteoporosis in pulmonary clinic patients. Does point-of-care screening predict central dual-energy X-ray absorptiometry? *Chest.* 2003; 123 (6): 2012–2018.
- Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007; 370 (9589): 765–773. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4.
- Москаленко В.Д. Медицинские последствия наркомании и алкоголизма. *Наркология.* 2007. (7): 52–54.
- Sisson J.H. Alcohol and airways function in health and disease. *Alcohol.* 2007; 41 (5): 293–307. DOI: 10.1016/j.alcohol.2007.06.003.
- Maurer D.R., Liebman J. Effects of ethanol on in vitro ciliary motility. *J. Appl. Physiol.* 1985; 65 (4): 1617–2000. DOI: 10.1152/jappl.1988.65.4.1617.
- Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Кузьмина Л.И. и др. Эпидемиология переломов позвоночника и периферических костей в старших возрастных группах жителей г. Екатеринбурга. *Остеопороз и остеопатии.* 1999; (2): 2–4.

28. Евстигнеева Л.П., Лесняк О.М., Пивень А.И. Эпидемиология остеопоротических переломов позвоночника по данным рентгеноморфометрического анализа среди популяционной выборки жителей г. Екатеринбурга 50 лет и старше. *Остеопороз и остеопатии*. 2001; (2): 2–6.
29. Торопцова Н.В., Баранова И.А. Глюкокортикоидный остеопороз: особенности терапии. *Современная ревматология*. 2013; 7 (4): 33–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2436.
30. Lukert V.P., Johnson B.E., Robinson R.G. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7 (9): 1063–1069. DOI: 10.1002/jbmr.5650070909.
31. Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.B. et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119 (10): 963–968.
32. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002; 13 (10): 777–787. DOI: 10.1007/s001980200108.
33. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. Meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19 (6): 893–899. DOI: 10.1359/JBMR.040134.
34. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
35. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92 (1): 4–8. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016.
36. Janssens W., Lehouck A., Carremans C. et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease. Time to act. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (8): 630–636. DOI: 10.1164/rccm.200810-1576PP.
37. Hughes D.A., Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 158 (1): 20–25. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x.
38. Quint J.K., Wedzicha J.A. Is vitamin D deficiency important in the natural history of COPD? *Thorax*. 2010; 65 (3): 192–194. DOI: 10.1136/thx.2009.129619.
39. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (4): 384–390. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.560.
40. Geusens P., Goldring S.R., Briot K., Roux C. Chapter 11 - The role of the immune system in the development of osteoporosis and fracture risk. In: Lorenzo J., ed. *Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems*. The 2<sup>nd</sup> Edition. 2016: 187–214. DOI: 10.1016/B978-0-12-800571-2.00011-6.
41. Баранова И.А., Торопцова Н.В. Новые аспекты в диагностике и лечении глюкокортикоидного остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2013; 16 (3): 36–40.
42. 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): e15–62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
43. Seymour J.M., Spruit M.A., Hopkinson N.S. et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (1): 81–88. DOI: 10.1183/09031936.00104909.
44. Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*. 2003; 58 (9): 752–756.
45. Vilaro J., Ramirez-Sarmiento A., Mart'inez-Llorens J.M. et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir. Med.* 2010; 104 (12): 1896–1902. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.001.
46. Yun Z., Lin Q., Giaccia A.J. Adaptive myogenesis under hypoxia. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 25 (8): 3040–3055. DOI: 10.1128/MCB.25.8.3040-3055.2005.
47. England B.K., Chastain J.L., Mitch W.E. Abnormalities in protein synthesis and degradation induced by extracellular pH in BC3H1 myocytes. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (2): 277–282. DOI: 10.1152/ajpcell.1991.260.2.C277.
48. Decramer M., de Bock V., Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (6, Pt 1): 1958–1964. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665061.
49. Schakman O., Gilson H., Kalista S., Thissen J.P. Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids. *Horm. Res.* 2009; 72 (Suppl. 1): 36–41. DOI: 10.1159/000229762.
50. Sohl E., van Schoor N.M., de Jongh R.T. et al. Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (9): 1483–1490. DOI: 10.1210/jc.2013-1698.
51. Evans W.J., Morley J.E., Argilés J. et al. Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* 2008; 27 (6): 793–799. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.
52. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol.* 2001; 56A (3): M146–M156.
53. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
54. Jones S.E., Maddocks M., Kon S.S.C. et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2015; 70 (3): 213–218. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206440.
55. Maddocks M., Kon S.S.C., Canavan J.L. et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016; 71 (11): 988–995. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208460.
56. Walsh M.C., Hunter G.R., Livingstone M.B. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2006; 17 (1): 61–67. DOI: 10.1007/s00198-005-1900-x.
57. Demontiero O., Boersma D., Suriyaarachchi P., Duque G. Clinical outcomes of impaired muscle and bone interactions. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2014; 12 (2): 86–92. DOI: 10.1007/s12018-014-9164-7.
58. Mera P., Laue K., Ferron M. et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab.* 2016; 23 (6): 1078–1092. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.004.
59. Tagliaferri C., Wittrant Y., Davicco M.J. et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res. Rev.* 2015; 21: 55–70. DOI: 10.1016/j.arr.2015.03.002.

Поступила 18.04.18

## References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
- Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
- Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 420–428. DOI: 10.1183/09031936.05.00136304.
- Jackman R.W., Kandarian S.C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004; 287 (4): 834–843. DOI: 10.1152/ajpcell.00579.2003.
- Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
- Jaramillo J.D., Wilson C., Stinson D.J. et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 648–656. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
- Leech J.A., Dulberg C., Kellie S. et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (1): 68–71. DOI: 10.1164/ajrccm/141.1.68.
- Lombardi I. Jr, Oliveira L.M., Mayer A.F. et al. Evaluation of pulmonary function and quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (10): 1247–1253. DOI: 10.1007/s00198-005-1834-3.
- Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 885–890. DOI: 10.1164/rccm.201004-0666OC.
- Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – A cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101 (1): 177–185. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.029.
- Baron J.A., Comi R.J., Cryns V. et al. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 272 (1): 151–155.
- Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2005; 16 (2): 155–162. DOI: 10.1007/s00198-004-1640-3.
- Law M.R., Hackshaw A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture; recognition of a major effect. *Br. Med. J.* 1997; 315 (7112): 841–846. DOI: 10.1136/bmj.315.7112.841.
- Nelson H.D., Nevitt M.C., Scott J.C. et al. Smoking, alcohol, and neuromuscular and physical function of older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA.* 1994; 272 (23): 1825–1831.
- Biskobing D.M. COPD and osteoporosis. *Chest.* 2002; 121 (2): 609–620.
- 1983 metropolitan height and weight tables. *Stat. Bull. Metrop. Life Found.* 1983; 64 (1): 3–9.
- Schols A.M., Soeters P.B., Dingemans A.M. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (5): 1151–1156. DOI: 10.1164/ajrccm/147.5.1151.
- Jones A., Fay J.K., Burr M. et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (1): CD003537. DOI: 10.1002/14651858.CD003537.
- Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101 (1): 177–185. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.029.
- Jain R.K., Vokes T. Physical activity as measured by accelerometer in NHANES 2005–2006 is associated with better bone density and trabecular bone score in older adults. *Arch. Osteoporos.* 2019; 14: 29. DOI: 10.1007/s11657-019-0583-4.
- Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (2): 171–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.046.
- Adler R.A., Funkhouser H.L., Petkov V.I. et al. Osteoporosis in pulmonary clinic patients. Does point-of-care screening predict central dual-energy X-ray absorptiometry? *Chest.* 2003; 123 (6): 2012–2018.
- Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007; 370 (9589): 765–773. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4.
- Moskalenko V.D. [Medical consequences of alcohol and drug abuse]. *Narkologiya.* 2007. (7): 52–54 (in Russian).
- Sisson J.H. Alcohol and airways function in health and disease. *Alcohol.* 2007; 41 (5): 293–307. DOI: 10.1016/j.alcohol.2007.06.003.
- Maurer D.R., Liebman J. Effects of ethanol on in vitro ciliary motility. *J. Appl. Physiol.* 1985; 65 (4): 1617–2000. DOI: 10.1152/jappl.1988.65.4.1617.
- Lesnyak O.M., Evstigneeva L.P., Kuz'mina L.I. et al. [Epidemiology of spine and bone fractures in elderly at Ekaterinburg]. *Osteoporoz i osteopatii.* 1999; (2): 2–4 (in Russian).
- Evstigneeva L.P., Lesnyak O.M., Piven' A.I. [Epidemiology of osteoporotic spine fractures according to radiomorphological analysis in subjects of > 50 years old at Ekaterinburg]. *Osteoporoz i osteopatii.* 2001; (2): 2–6 (in Russian).
- Toroptsova N.V., Baranova I.A. [Therapy of steroid-induced osteoporosis]. *Sovremennaya revmatologiya.* 2013; 7 (4): 33–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2436 (in Russian).
- Lukert B.P., Johnson B.E., Robinson R.G. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7 (9): 1063–1069. DOI: 10.1002/jbmr.5650070909.
- Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.B. et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119 (10): 963–968.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002; 13 (10): 777–787. DOI: 10.1007/s001980200108.
- Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. Meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19 (6): 893–899. DOI: 10.1359/JBMR.040134.
- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92 (1): 4–8. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016.

36. Janssens W., Lehouck A., Carremans C. et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease. Time to act. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (8): 630–636. DOI: 10.1164/rccm.200810-1576PP.
37. Hughes D.A., Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 158 (1): 20–25. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x.
38. Quint J.K., Wedzicha J.A. Is vitamin D deficiency important in the natural history of COPD? *Thorax.* 2010; 65 (3): 192–194. DOI: 10.1136/thx.2009.129619.
39. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (4): 384–390. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.560.
40. Geusens P., Goldring S.R., Briot K., Roux C. Chapter 11 - The role of the immune system in the development of osteoporosis and fracture risk. In: Lorenzo J., ed. *Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems*. The 2<sup>nd</sup> Edition. 2016: 187–214. DOI: 10.1016/B978-0-12-800571-2.00011-6.
41. Baranova I.A., Toroptsova N.V. [New aspects in diagnosis and treatment of steroid-induced osteoporosis]. *Osteoporoz i osteopanii.* 2013; 16 (3): 36–40 (in Russian).
42. 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): e15–62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
43. Seymour J.M., Spruit M.A., Hopkinson N.S. et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (1): 81–88. DOI: 10.1183/09031936.00104909.
44. Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax.* 2003; 58 (9): 752–756.
45. Vilaro J., Ramirez-Sarmiento A., Martínez-Llorens J.M. et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir. Med.* 2010; 104 (12): 1896–1902. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.001.
46. Yun Z., Lin Q., Giaccia A.J. Adaptive myogenesis under hypoxia. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 25 (8): 3040–3055. DOI: 10.1128/MCB.25.8.3040-3055.2005.
47. England B.K., Chastain J.L., Mitch W.E. Abnormalities in protein synthesis and degradation induced by extracellular pH in BC3H1 myocytes. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (2): 277–282. DOI: 10.1152/ajpcell.1991.260.2.C277.
48. Decramer M., de Bock V., Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (6, Pt 1): 1958–1964. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665061.
49. Schakman O., Gilson H., Kalista S., Thissen J.P. Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids. *Horm. Res.* 2009; 72 (Suppl. 1): 36–41. DOI: 10.1159/000229762.
50. Sohl E., van Schoor N.M., de Jongh R.T. et al. Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (9): 1483–1490. DOI: 10.1210/jc.2013-1698.
51. Evans W.J., Morley J.E., Argilés J. et al. Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* 2008; 27 (6): 793–799. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.
52. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol.* 2001; 56A (3): M146–M156.
53. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
54. Jones S.E., Maddocks M., Kon S.S.C. et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax.* 2015; 70 (3): 213–218. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206440.
55. Maddocks M., Kon S.S.C., Canavan J.L. et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax.* 2016; 71 (11): 988–995. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208460.
56. Walsh M.C., Hunter G.R., Livingstone M.B. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporosis Int.* 2006; 17 (1): 61–67. DOI: 10.1007/s00198-005-1900-x.
57. Demontiero O., Boersma D., Suriyaarachchi P., Duque G. Clinical outcomes of impaired muscle and bone interactions. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2014; 12 (2): 86–92. DOI: 10.1007/s12018-014-9164-7.
58. Mera P., Laue K., Ferron M. et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab.* 2016; 23 (6): 1078–1092. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.004.
59. Tagliaferri C., Wittrant Y., Davicco M.J. et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res. Rev.* 2015; 21: 55–70. DOI: 10.1016/j.arr.2015.03.002.

Received April 18, 2018

# Мультидисциплинарный подход к диагностике неспецифической интерстициальной пневмонии (клиническое наблюдение)

С.И.Овчаренко, Е.А.Сон, В.А.Осадчая, В.А.Капустина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Информация об авторах

**Овчаренко Светлана Ивановна** – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfkk@mail.ru

**Сон Елена Алексеевна** – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (903) 711-24-38; e-mail: sonalex1110@mail.ru

**Осадчая Вера Анатольевна** – врач-терапевт терапевтического отделения Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 475-02-82; e-mail: osad-vera@yandex.ru

**Капустина Валентина Андреевна** – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-23-02; e-mail: kapustina.valentina.a@gmail.com

## Резюме

Одной из форм идиопатической интерстициальной пневмонии является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), особенностью которой заключается в неспецифичности клинической, рентгенологической и морфологической картины. По данным приведенного клинического наблюдения показано, что в отсутствие патогномоничных гистологических маркеров НСИП существенно понижается ценность проведения биопсии легких как диагностического метода в этой ситуации и в большей степени определяется важность других инструментальных методов, в первую очередь – мультиспиральной компьютерной томографии. По данным представленного клинического наблюдения продемонстрирована эффективность мультидисциплинарного подхода с привлечением различных специалистов при диагностике НСИП.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, неспецифическая интерстициальная пневмония, идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония, мультидисциплинарный подход, мультиспиральная компьютерная томография.

Для цитирования: Овчаренко С.И., Сон Е.А., Осадчая В.А., Капустина В.А. Мультидисциплинарный подход к диагностике неспецифической интерстициальной пневмонии (клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 106–111. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-106-111

## Multidisciplinary approach to the diagnosis of nonspecific interstitial pneumonia (a case report)

Svetlana I. Ovcharenko, Elena A. Son, Vera A. Osadchaya, Valentina A. Kapustina

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

## Author information

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfkk@mail.ru

Elena A. Son, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (903) 711-24-38; e-mail: sonalex1110@mail.ru

Vera A. Osadchaya, a therapist, Therapeutic Department, University Teaching Hospital No.1, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 475-02-82; e-mail: osad-vera@yandex.ru

Valentina A. Kapustina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department No.1 of General Internal Medicine, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 245-23-02; e-mail: kapustina.valentina.a@gmail.com

## Abstract

Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) is one of idiopathic interstitial pneumonias. NSIP is characterized by non-specific clinical, radiologic, and morphological patterns; thereby, multidisciplinary approach is most reasonable to diagnose NSIP. A clinical case of NSIP is reported in the article. The case demonstrated that the multi-slice computed tomography of the lungs is more valuable to diagnose NSIP compared to the lung tissue biopsy, as typical morphological signs are absent. The multidisciplinary approach was also very useful in this case.

**Key words:** interstitial lung diseases, nonspecific interstitial pneumonia, multidisciplinary approach, multi-slice computed tomography.

For citation: Ovcharenko S.I., Son E.A., Osadchaya V.A., Kapustina V.A. Multidisciplinary approach to the diagnosis of nonspecific interstitial pneumonia (a case report). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 106–111 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-106-111

В настоящее время интерстициальные заболевания легких являются, пожалуй, самой многочисленной группой по количеству нозологических форм. В понятие «интерстициальные заболевания легких» вклю-

чены как редкие (орфанные) заболевания (лимфангиолейомиоматоз, альвеолярный протеиноз и т. п.), так и интерстициальные пневмонии (ИП), которые встречаются чаще.

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании сути ИП, в первую очередь, идиопатических ИП (ИИП). Представлена также методология динамического мультидисциплинарного подхода к их диагностике [1, 2], основу которой составляет тесное сотрудничество клинициста, рентгенолога и только при необходимости — морфолога, поскольку гистологическое исследование к настоящему времени утратило статус «золотого стандарта» в диагностике заболеваний этой группы [2, 3].

Особенно актуальной мультидисциплинарность проявляется при постановке диагноза идиопатической неспецифической ИП (НСИП), да и всех случаев НСИП в целом, т. к. морфологическая картина этой пневмонии может быть практически неотличимой от ряда других ИП, таких как криптогенная организирующаяся, фиброзирующая пневмония, гиперсенситивный пневмонит и т. п., которые принципиально отличаются друг от друга не только подходами к тактике их ведения, но и, что особенно важно, прогнозом и продолжительностью жизни больных [2].

В приведенном клиническом наблюдении представлены результаты длительного наблюдения и сотрудничества с пациенткой на протяжении > 3 лет, ретроспективного анализа медицинской документации и компьютерные томограммы легких за 4 года.

#### Клиническое наблюдение

Больная Ч. 66 лет наблюдается в Клинике факультетской терапии им. В.Н.Виноградова Университетской клинической больницы № 1 (УКБ № 1) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России) с апреля 2015 г. по настоящее время. Последняя госпитализация — в мае 2017 г.

Основные жалобы больной — на одышку при умеренной физической нагрузке (подъем по лестнице на 2-й этаж), сухой приступообразный кашель, усиливающийся при физической нагрузке и вдыхании холодного воздуха. Больная проживает в Москве, по образованию и профессиональной деятельности — химик. С 2009 г. — на пенсии, не работает. Наследственность отягощена по сахарному диабету (СД) (мать больной страдала СД 2-го типа) и сердечно-сосудистым заболеваниями (отец умер в 54 года от острого инфаркта миокарда). У пациентки двое здоровых детей (дочь 33 лет и сын 40 лет); гинекологический анамнез не отягощен; менопауза с 56 лет. Вредные привычки (курение) в анамнезе отсутствуют; алкоголь употребляет изредка и в небольшом количестве. Аллергологический анамнез: в 1987 г. развился отек Квинке на введение раствора новокаина. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (ГБ), СД 2-го типа и ожирение I стадии.

История заболевания органов дыхания начинается в 1970 г. — в 19 лет больная перенесла гайморит (проводилось консервативное лечение); с 1973 г. начал периодически беспокоить сухой кашель, лечилась самостоятельно симптоматическими средствами. С 1987 г. сухой кашель стал постоянным. Диагностирован хронический бронхит, по поводу которого пациентка получала отхаркивающие средства с положительным эффектом. При флюорографическом исследовании органов дыхания патологии не выявлено. В 2013 г. перенесла пневмонию, лечение проводилось амбулаторно. С этого времени кашель стал изнуряющим. Различные противокашлевые средства облегчения не приносили. При рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК) выявлена дискинезия трахеи I степени, чем и объяснили кашель у пациентки.

В апреле 2014 г. впервые выполнена компьютерная томография (КТ) ОГК, по результатам которой отмечено диффузное неравномерное усиление легочного рисунка за счет фиброзно-склеротических изменений с образованием множества шварт. Картина выявленных изменений осталась неясной, рекомендовано динамическое наблюдение. В июле 2014 г. при повторном проведении КТ ОГК отмечено снижение воздушности паренхимы на уровне плащевидного слоя легких по типу «матового стекла» и уплотнение внутригрудных лимфатических узлов (ЛУ) с увеличением отдельных до 8–12 мм. Со слов больной и по представленной медицинской документации, изменения в легких врачами поликлиники расценены как проявления интерстициального заболевания, в связи с чем назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 12 мг в сутки с постепенным снижением дозы до 2 мг в сутки. В это же время больная впервые стала отмечать появление одышки при физической работе, что очень ее беспокоило.

В январе 2015 г., когда доза метилпреднизолона была снижена до 2 мг в сутки, выполнена очередная КТ легких, при которой, со слов больной, врачами отмечена положительная динамика. Однако состояние пациентки не улучшалось, одышка и кашель продолжали беспокоить, и в апреле 2015 г. она впервые была госпитализирована в Клинику факультетской терапии им. В.Н.Виноградова УКБ № 1 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России. При поступлении в клинику состояние расценено как удовлетворительное. Температура тела — 36,6 °С; индекс массы тела (ИМТ) — 30 кг / м<sup>2</sup>. Отеков нет. В легких дыхание жесткое, в нижних отделах с обеих сторон множественные трескучие мелкопузырчатые хрипы, рассеянные сухие хрипы. Частота дыхания — 20 в минуту; SpO<sub>2</sub> в покое — 94 %. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление (АД) — 150 / 100 мм рт. ст., что трактовалось как проявление ГБ. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии выраженных вентиляционных нарушений не выявлено, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила 88 %<sub>долж.</sub> При проведении бодиплетизмографии объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составил 99 %, общая емкость (ОЕЛ) — 83 %, остаточный объем (ООЛ) легких — 81 %<sub>долж.</sub> Бронхиальное сопротивление не повышено. При исследовании диффузионной способности легких (DL<sub>CO</sub>) отмечено ее нарушение средней степени тяжести до 43 % (показатель DL<sub>CO</sub>, скорректированный по гемоглобину — 172 г / л).

По данным мультиспиральной КТ (МСКТ) от 03.04.15 (рис. 1) в обоих легких, преимущественно субплеврально, определялись уплотнение и утолщение стенок бронхов, более выраженные в нижней доле левого легкого, выраженное уплотнение интерстиция, фиброз, цилиндрические бронхоэктазы, единичные кальцинаты во II сегменте правого легкого размером до 2–5 мм, а также плотный очаг ≤ 3 мм в III сегменте, ЛУ средостения не выявлены. В остальном — без патологии.

Клинический анализ крови: эритроциты —  $5,39 \times 10^{12}$ /л, Hb — 172 г / л, лейкоциты —  $7,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты —  $181 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов — 5 мм / ч. Биохимический анализ: дислипидемия с повышением уровня общего холестерина ≤ 5,65 ммоль / л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) — ≤ 3,43 ммоль / л. Впервые выявлена гипергликемия с декомпенсацией СД: уровень глюкозы крови — 11,2 ммоль / л, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) — 13,7 %. Эти изменения расценены эндокринологом как стероидный СД, метилпреднизолон отменен, назначена инсулинотерапия. В дальнейшем пациентка переведена на метформин 850 мг 2 раза в сутки; целевое значение уровня HbA<sub>1c</sub> < 7 %.

По данным лабораторно-инструментального обследования нозологическая принадлежность интерстициального поражения легких (ИПЛ) оставалась неясной. От проведения биопсии легкая категорически отказалась.

После отмены глюкокортикостероидов (ГКС) начата терапия N-ацетилцистеином (НАС) через небулайзер по 3 мл (300 мг) 2 раза в сутки с рекомендацией продолжить ингаляции в амбулаторных условиях длительно. Больная обучена использованию дыхательного тренажера с акцентом на выдох и дыхательной гимнастике. Через 3 мес. после выписки из клиники небулайзерную терапию самостоятельно отменила, находилась под амбулаторным наблюдением врачей клиники. В течение 2016 г. проводились короткие курсы НАС 1 200 мг в сутки перорально.

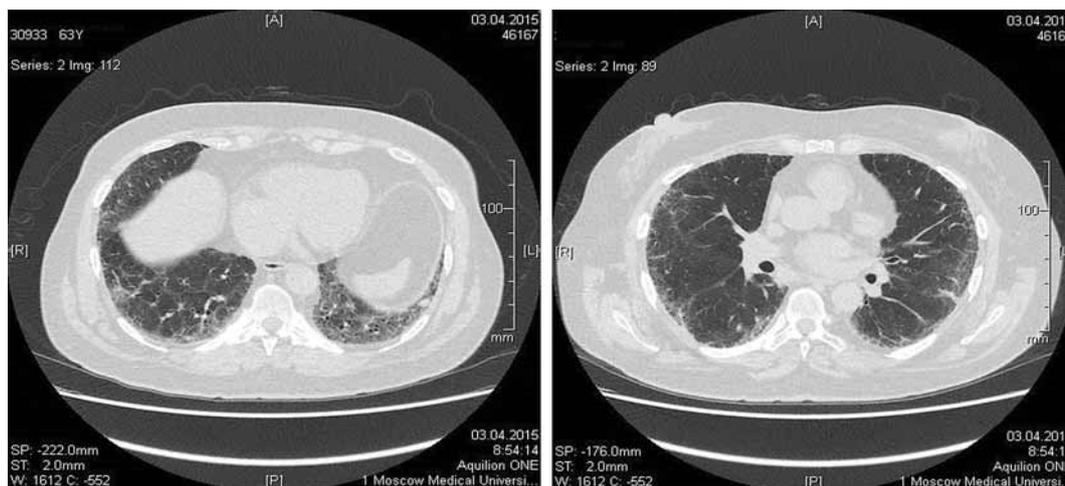


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки больной Ч. от 03.04.15  
Figure 1. Chest computed tomography of the patient Ch., April 03, 2015

Самочувствие оставалось удовлетворительным. На МСКТ органов дыхания от 11.11.16 (рис. 2) — без существенной динамики по сравнению с маем 2015 г. Однако к маю 2017 г. больная отметила усиление одышки, в связи с чем была вновь госпитализирована в клинику. При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Температура тела — 36,4 °С. ИМТ — 30 кг / м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Отеков нет. ЛУ, доступные пальпации, не увеличены. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Суставы не изменены. Частота дыхания в покое — ≤ 20–22 в минуту. При аускультации легких на фоне жесткого дыхания выслушивается множество трескучих мелкопузырчатых хрипов, преимущественно в нижних отделах обоих легких. SpO<sub>2</sub> — 94 % в покое. Тоны сердца ясные, шумов нет, акцент II тона над *tr. pulmonalis*. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 88 в минуту, пульс ритмичный. АД — 140 и 90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

В клиническом анализе крови выявлен небольшой эритроцитоз — 5,39 × 10<sup>12</sup>/л, Hb — 155 г / л, лейкоциты — 8,4 × 10<sup>9</sup>/л, лейкоцитарная формула не изменена. Острофазовые показатели (С-реактивный белок, фибриноген, α<sub>2</sub>-глобулины) не превышали значений нормы. Сохранялась дислипидемия с повышением уровня общего холестерина — ≤ 5,66 ммоль / л, триглицеридов — ≤ 2,27 ммоль / л, ЛПНП — ≤ 2,71 ммоль / л. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, СД 2-го типа, дислипидемия, возраст старше 65 лет), больной были назначены статины. Показатели гликемии на фоне проводимой терапии стабилизировались на уровне 5,5–5,8 ммоль / л, достигнут целевой уровень HbA1c. На электрокардиограмме (ЭКГ) — электрическая ось сердца горизонтальная, признаков гипертрофии желудочков и ишемии миокарда не выявлено.

Больной выполнено тщательное обследование сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Проводилось суточное монитори-

рование ЭКГ по Холтеру и тредмил-тест, выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ). Результаты этих исследований позволили исключить коронарные причины одышки у пациентки пожилого возраста, страдающей ГБ и СД 2-го типа. По данным ЭхоКГ фракция выброса составила 69 %, признаков легочной гипертензии не выявлено. Правый желудочек (ПЖ) — 2,1 см, свободная стенка ПЖ — 0,5 см, гиперкинеза свободной стенки ПЖ нет. Отмечены атеросклеротические изменения стенки аорты.

При выполнении теста с 6-минутной ходьбой пройдено 300 м, отмечена десатурация с 94 до 86 % к концу теста. При проведении кардиореспираторного нагрузочного теста отмечена низкая толерантность к нагрузке — 3,0 МЕТ, при субмаксимальной ЧСС 120 в минуту достигнуто максимальное ее значение — 116 в минуту (90 %<sub>доп.</sub>). Пиковое потребление O<sub>2</sub> составило 10,6 мл / кг / мин (62 % от ожидаемого), анаэробный порог — 9,1 мл / кг / мин (при ЧСС 115 в минуту), эффективная вентиляция существенно снижена. Адекватный прирост PЕТ CO<sub>2</sub> на нагрузку отсутствовал. Десатурация — от 94 до 84 %. Диагностически значимой динамики ST-T не установлено; данных за ишемическую болезнь сердца не получено. Нарушения ритма и проводимости не индуцированы. Реакция сердечно-сосудистой системы на нагрузку по гипертоническому типу (180 / 90 мм рт. ст.), восстановление на 4-й минуте.

По данным ФВД спирографические показатели были практически не изменены: ЖЕЛ — 96 %, ОФV<sub>1</sub> — 102 %<sub>доп.</sub>, соотношение показателей ОФV<sub>1</sub> и форсированной ЖЕЛ — 84 %. При проведении бодиплетизмографии нарушений бронхиальной проходимости также не выявлено. ОЕЛ — 83 %, ООЛ — 81 %. Статические легочные объемы — в пределах нормальных значений. По-прежнему обращало на себя внимание умеренное снижение DL<sub>CO</sub> до 49,9 % (корригированное по уровню гемоглобина — 155 г / л), что свидетельствовало о нарушении диффузии газов.

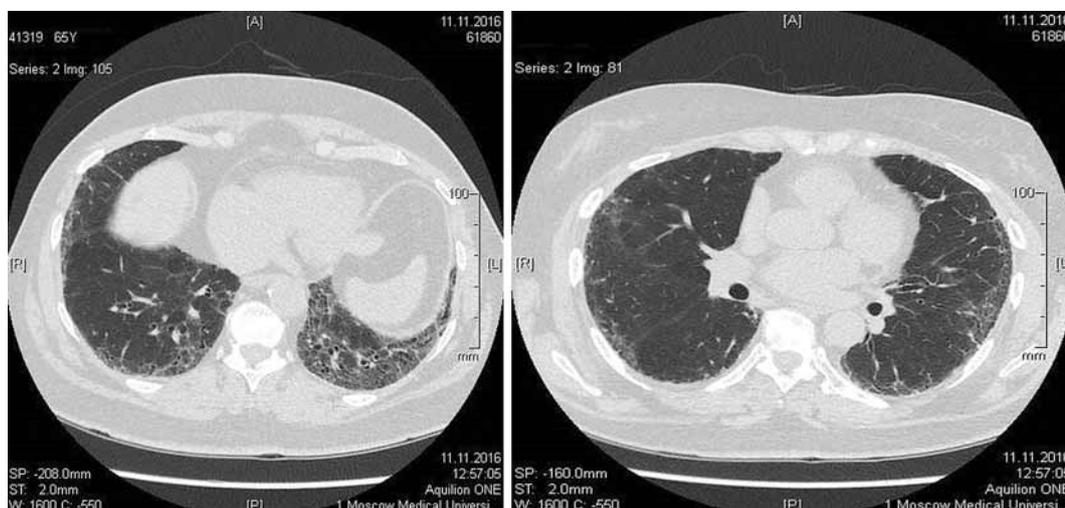


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки больной Ч. от 11.11.16  
Figure 2. Chest computed tomography of the patient Ch., November 11, 2016

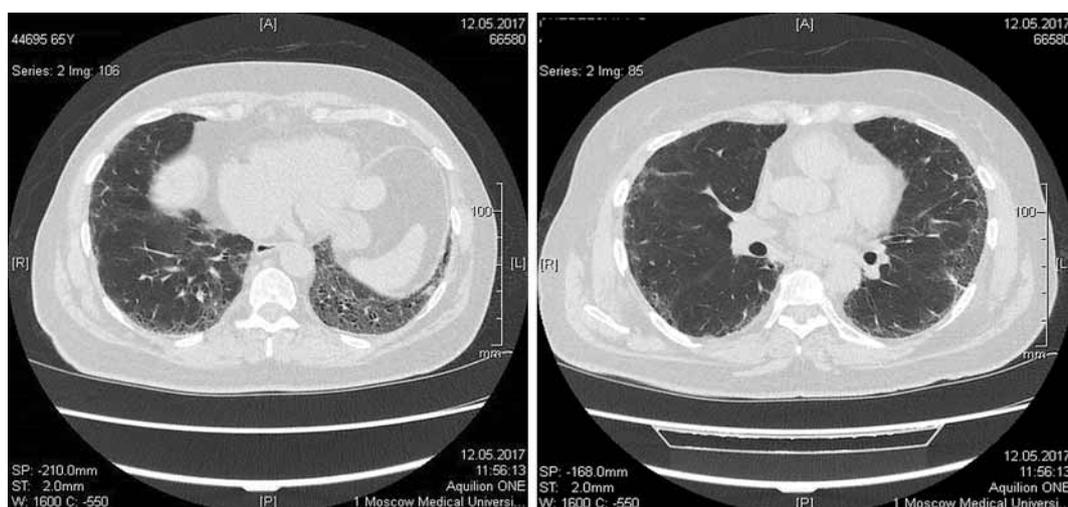


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки больной Ч. от 12.05.17  
Figure 3. Chest computed tomography of the patient Ch., May 12, 2017

По результатам МСКТ ОГК от 12.05.17 (рис. 3) динамики по сравнению с картиной от 11.11.16 не выявлено. В обоих легких, преимущественно субплеврально (наиболее существенно – в нижних отделах) по-прежнему отмечены выраженное уплотнение интерстиция с небольшими участками консолидации (фиброза), цилиндрические бронхоэктазы, участки формирования «сотового легкого». В правом легком визуализировались кальцинаты размерами 1,5 и 4 мм (II сегмент), кальцинат до 2 мм (VI сегмент) и единичный плотный очаг 1,5 мм (I сегмент). Определены уплотнение и утолщение стенок бронхов, единичный парааортальный узел размерами до 15 мм, немногочисленные бифуркационные ЛУ. Аорта, легочный ствол и их ветви не расширены. Заключение: картина ИПЛ. По сравнению с МСКТ от 2015 г. – некоторая положительная динамика, от 2016 г. – без отрицательной динамики.

Несмотря на все проведенные исследования и динамическое наблюдение больной в течение 3 лет, характер ИПЛ для лечащих врачей оставался неясным. Понятно, что процесс в легких не сопровождается изменениями в других органах, острофазовые и иммуновоспалительные проявления (после курса терапии ГКС) отсутствуют, характер течения легочного процесса отличается относительной доброкачественностью (отсутствуют нарастания интерстициальных изменений, показатели ФВД также практически не изменены), однако у больной отмечаются диффузионные нарушения газового состава крови, сохраняется одышка при умеренной физической нагрузке.

Вероятно, речь шла о каком-либо варианте ИП. Результаты морфологического исследования, на которые ранее возлагались большие надежды, в настоящее время уже не могут являться «золотым стандартом» в диагностике ИИП. С появлением новых данных произошло переосмысление роли морфологического исследования в оценке ИПЛ, в первую очередь – ИИП [1, 2].

Что особенно актуально, на смену концепции обязательной гистологической верификации диагноза в настоящее время пришел динамический мультидисциплинарный подход, суть которого состоит в постановке диагноза посредством совместного взаимодействия клинициста, включая специалиста функциональной диагностики, и рентгенолога, и только при необходимости – морфолога.

Потребность в тесном сотрудничестве различных специалистов обусловлена тем, что ни клинические, ни функциональные, ни гистологические, ни данные КТ высокого разрешения, выполненной в ходе МСКТ, по отдельности не соответствуют современным критериям диагностики.

С учетом длительно и относительно доброкачественно протекающего без специфической терапии ИПЛ, а также положительной динамики по данным МСКТ после курса терапии ГКС, для уточнения нозологической принадлежности при отсутствии морфологических данных решено провести мультидисциплинарный консилиум с участием экспертов – д. м. н., профессоров З.Р.Айсанова и И.Е.Тюрина.

По заключению З.Р.Айсанова, сделанного на основании ретроспективного анализа, проведенного обследования и течения заболевания без специфического лечения, результатов ФВД, бодиплетизмографии и МСКТ легких, «можно думать о наличии доброкачественного течения ИП, как вариант – неспецифической». Результаты РГ легких также не противоречили диагнозу НСИП. И.Е.Тюрин, изучив архив МСКТ-снимков больной за период 2014–2017 гг., сделал вывод о том, что КТ-картина ИП наиболее характерна для НСИП, а изменения нетипичны для обычной ИП.

В подавляющем большинстве случаев основные сложности при дифференциальной диагностике ИИП возникают при верификации самых распространенных и поэтому часто встречающихся их вариантов – идиопатического легочного фиброза, НСИП и криптогенной организирующейся пневмонии, основные диагностические маркеры которых представлены в таблице.

При анализе данных литературы выявлено подобное описание клинической и РГ-картины идиопатической НСИП при ее характеристике [3], по данным которого указывается на некоторые особенности и отсутствие гистологического паттерна патогномичных признаков [2, 5–10]. В клинической картине НСИП преобладают одышка (96 %) и кашель (87 %), реже встречаются такие симптомы, как лихорадка (22 %) и артралгии (14 %). Отмечается относительно

доброкачественное течение, при функциональном тестировании легких выявляется преимущественно рестриктивный (79 %) тип вентиляционных нарушений [11]. В диагностике НСИП ключевую роль играет МСКТ, чувствительность которой по сравнению с РГ ОГК составляет 94 % vs 80 % соответственно [12]. При МСКТ выявляются преимущественно прямые и косвенные признаки фиброза и тракционные бронхоэктазы (82 % – расширение бронхов и бронхиол), вызванное неравномерным сморщиванием легочной ткани вследствие фиброза [13]; реже (4,9 %) формируется «сотое легкое». Локализация КТ-изменений носит двусторонний симметричный характер с преимущественным поражением нижних отделов легких [3]. Все указанные признаки отмечались у наблюдаемой больной.

С учетом профессионального анамнеза (пациентка по образованию и роду деятельности химик), нельзя утверждать идиопатическую природу НСИП. Выявлено, что в течение > 30 лет ее работа была связана с воздействием токсических веществ (этиленамид, триэтиленамон, метиленхлорид, пенополиуретаны, акрилаты, их производные и т. п.), в т. ч. пневмотоксичных. Судя по литературным данным, для развития НСИП имеется много причин, при этом отмечается ее широкое распространение среди лиц с заболеваниями соединительной ткани [14–18].

Кроме того, к настоящему времени накоплено достаточное количество данных об ИПЛ с РГ-картиной НСИП, возникшей на фоне воздействия токсических и лекарственных препаратов [19–22].

Таким образом, клинический диагноз у пациентки Ч. сформулирован следующим образом:

Основное заболевание: НСИП. Сочетанное заболевание: хронический бронхит. Дискинезия мембранозной части трахеи I степени. Сопутствующие заболевания: ГБ II стадии, II степени повышения АД, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. СД 2-го типа (целевой уровень HbA1c < 6,5 %). Ожирение I степени.

При выписке даны следующие рекомендации:

- регулярные занятия дыхательной гимнастикой;
  - использование тренажера дыхания *Threshold PEP*;
  - соблюдение гипогликемической диеты;
  - ингаляции НАС через небулайзер по 3 мл 2 раза в сутки, чередование с курсами НАС 600 мг в сутки внутрь;
  - прием препаратов: бисопролол 5 мг утром, арифон ретард 1,5 мг утром под контролем АД и ЧСС, сиофор 850 мг 2 раза в сутки под контролем гликемии, аторвастатин 20 мг вечером.
- Больная до сих пор находится под наблюдением врачей, ее состояние остается стабильным.

*Таблица*  
*Отличительные характеристики криптогенной организуемой пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонии и идиопатического легочного фиброза (по [4])*  
*Table*  
*Differentiation between cryptogenic organizing pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis (according to [4])*

Гистопатологический паттерн	Криптогенная организуемая пневмония	НСИП	Обычный идиопатический легочный фиброз
Гистопатологические признаки	Сохраненная архитектоника легочной паренхимы; полиповидные образования грануляционной ткани в дистальных отделах воздушных путей (альвеолы, альвеолярные протоки, возможно вовлечение бронхиол; интерстициальное воспаление выражено незначительно; очаговое распределение	Временная и пространственная однородность, интерстициальное воспаление выражено слабо или умеренно (обычно лимфоцитарное) с внутриальвеолярным организованным фиброзом (второстепенный НСИП-паттерн); плотный или рыхлый интерстициальный фиброз с мягким или умеренным хроническим интерстициальным воспалением (фиброзный НСИП-паттерн)	Архитектоника нарушена; временная и пространственная гетерогенность (наличие зон неизменной легочной паренхимы); интерстициальный фиброз с формированием «сотого легкого»; фибробластические фокусы
Возраст, годы	50–60	40–50	60–70
Течение	Подострое	Хроническое / подострое	Хроническое
Клинические симптомы	Невыраженная одышка, кашель, лихорадка, редко – крепитация, симптом «барабанных палочек» не встречается	Одышка умеренная или выраженная, кашель, распространенная крепитация; симптом «барабанных палочек» нехарактерен	Выраженные одышка, кашель, рестриктивные вентиляционные нарушения, значимая гипоксемия, распространенная крепитация, симптом «барабанных палочек» характерен
РГ-характеристики (КТВР)	Мультифокальная очаговая консолидация (периферическая, двусторонняя, возможно мигрирующая, воздушная бронхограмма)	«Матовое стекло» и ретикулярные изменения, преимущественно в базальных отделах	Ретикулярные изменения, «сотое легкое» тракционные бронхоэктазы (периферические, базальные)
Бронхоальвеолярный лаваж	Смешанный паттерн (умеренное увеличение лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов)	Увеличение лимфоцитов (и возможно, нейтрофилов)	Увеличение нейтрофилов (и, возможно, эозинофилов)
Прогноз	Очень хороший, без осложнений	Очень хороший – при клеточном паттерне, менее благоприятный – при фиброзном паттерне	Плохой
Ответ на терапию ГКС	Очень хороший	Обычно хороший – при клеточном паттерне, средний или плохой – при фиброзном паттерне	Плохой

Примечание: НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; РГ – рентгенография; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ГКС – глюкокортикостероиды.

## Заключение

Представляется убедительным, что при диагностике НСИП наиболее оправданным среди всех ИПЛ является мультидисциплинарный подход, что обусловлено самой сущностью заболевания – неспецифичностью проявлений. При отсутствии патогномоничных гистологических маркеров НСИП существенно понижается ценность проведения биопсии легких как диагностического метода в этой ситуации, при этом в большей степени определяется важность других инструментальных методов, в первую очередь МСКТ. При постановке диагноза НСИП важную роль играет активное коллегиальное взаимодействие специалистов разного профиля.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература / References

- Flaherty K.R., King T.E. Jr, Raghu G. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 904–910. DOI: 10.1164/rccm.200402-1470C.
- 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.
- Travis W.D., Hunninghake G., King T.E. Jr. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (12): 1338–1347. DOI: 10.1164/rccm.200611-1685OC.
- Cordier J.-F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur. Resp. J.* 2006; 28 (2): 422–446; DOI: 10.1183/09031936.06.00013505.
- Desai S.R., Veeraraghavan S., Hansell D.M. et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology.* 2004; 232 (2): 560–567. DOI: 10.1148/radiol.2322031223.
- Nishiyama O., Kondoh Y., Taniguchi H. et al. Serial high resolution CT findings in nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000; 24 (1): 41–46. DOI: 10.1097/00004728-200001000-00008.
- Johkoh T., Müller N.L., Colby T.V. et al. Nonspecific interstitial pneumonia: Correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology.* 2002; 225 (1): 199–204. DOI: 10.1148/radiol.2251011555.
- Park J.S., Lee K.S., Kim J.S. et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology.* 1995; 195 (3): 645–648. DOI: 10.1148/radiology.195.3.7753988.
- Do K.H., Lee J.S., Colby T.V. et al. Nonspecific interstitial pneumonia versus usual interstitial pneumonia: differences in the density histogram of high-resolution CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2005; 29 (4): 544–548. DOI: 10.1097/01.rct.0000164255.43859.96.
- Hartman T.E., Swensen S.J., Hansell D.M. et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology.* 2000; 217 (3): 701–705. DOI: 10.1148/radiology.217.3.r00nv31701.
- Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство в 3 т. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра; 2017. Т. 3. Доступно на: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502621.html> / Chuchalin A.G., ed. [Respiratory Medicine. A Handbook. 3 Volume Set]. The 2<sup>nd</sup> Revised and Enlarged Edition. Moscow: Litterra; 2017. Vol. 3. Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502621.html> (in Russian).
- Padley S.P., Adler B., Muller N.L. High-resolution computed tomography of the chest: current indications. *J. Thorac. Imaging.* 1993; 8 (3): 189–199.
- Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246 (3): 697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712.
- Nicholson A.G., Colby T.V., Wells A.U. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patient with connective tissue disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19 (1): 10–17.
- Fujita J., Yoshinouchi T., Ohtsuki Y. et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60 (3): 281–283. DOI: 10.1136/ard.60.3.281.
- Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1581–1586. DOI: 10.1164/rccm.2106012.
- Tansey D., Wells A.U., Colby T.V. et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology.* 2004; 44 (6): 585–596. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01896.x.
- Kim D.S., Yoo B., Lee J.S. et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma in nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2002; 19 (2): 121–127.
- Flieder D.B., Travis W.D. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (1): 37–45. DOI: 10.1016/s0272-5231(03)00138-2.
- Rossi S.E., Erasmus J.J., McAdams H.P. et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *RadioGraphics.* 2000; 20 (5): 1245–1259. DOI: 10.1148/radiographics.20.5.g00se081245.
- Pesenti S., Lauque D., Daste G. et al. Diffuse infiltrative lung disease associated with flecainide: report of two cases. *Respiration.* 2002; 69 (2): 182–185. DOI: 10.1159/000056325.
- Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T. et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir. Med. J.* 2012; 6: 63–74. DOI: 10.2174/1874306401206010063.

Поступила 02.10.18  
Received October 02, 2018

# Компьютерная, магнитно-резонансная томография в диагностике метастатического поражения плевры при раке молочной железы, протекавшего под маской выпотного плеврита

*П.М.Котляров, И.Д.Лагкуева, Н.И.Сергеев*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

## Информация об авторах

**Котляров Петр Михайлович** – д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru Affiliation ID: 60105123

**Лагкуева Ирина Джабраиловна** – м. н. с. научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: ilagkueva@mail.ru

**Сергеев Николай Иванович** – д. м. н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: sergeevnickolay@yandex.ru

## Резюме

Представлен редкий случай метастатического поражения плевры злокачественной листовидной опухолью молочной железы, протекавшего под маской выпотного плеврита. По данным представленного клинического наблюдения показано, что компьютерная и магнитно-резонансная томография (МРТ) с динамическим контрастным усилением являются высокоинформативными методами при диагностике злокачественного опухолевого поражения плевры, дифференциации мягкотканых масс и жидкого содержимого. При этом наиболее информативным методом явилась МРТ, по данным которой удалось визуально оценить макроструктуру опухолевого поражения, его объем, дифференцировать мягкие ткани и жидкость как визуально, так и по результатам диффузионно-взвешенных изображений.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастаз, плевра, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Котляров П.М., Лагкуева И.Д., Сергеев Н.И. Компьютерная, магнитно-резонансная томография в диагностике метастатического поражения плевры при раке молочной железы, протекавшего под маской выпотного плеврита. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 112–116. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-112-116

# Computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis of metastatic pleural lesion with pleural effusion in patients with breast carcinoma

*Petr M. Kotlyarov, Irina D. Lagkueva, Nikolay I. Sergeev*

Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

## Author information

**Petr M. Kotlyarov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru

**Irina D. Lagkueva**, Junior Researcher, Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: ilagkueva@mail.ru

**Nikolay I. Sergeev**, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: sergeevnickolay@yandex.ru

## Abstract

An uncommon case of metastatic pleural lesion with pleural effusion in a patient with phyllodes breast tumor is reported in this article. This clinical case demonstrates that computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) with dynamic contrast enhancement is a highly valuable methods to diagnose malignant pleural lesions and to differentiate soft-tissue mass from fluid. MRI was the most useful as it allowed visualization tumor macrostructure and volume, and differentiation soft tissue from fluid, both visually and with diffusion weighted images.

**Key words:** breast carcinoma, metastasis, pleura, computed tomography, magnetic resonance imaging.

For citation: Kotlyarov P.M., Lagkueva I.D., Sergeev N.I. Computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis of metastatic pleural lesion with pleural effusion in patients with breast carcinoma. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 112–116 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-112-116

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей (21,0%) онкологической патологией женского населения. Особое место среди образований молочных желез (МЖ) занимает листовидная опухоль. Встре-

чается редко, составляет 0,3–1,0 % всех первичных опухолей МЖ и 2,5 % всех фиброэпителиальных опухолей МЖ [1]. В зарубежной литературе отдается предпочтение таким названиям, как гигантская фиб-

роаденома и филлоидная цистосаркома, в отечественной – используется термин листовидная опухоль [2]. Опухоль имеет 3 гистологических варианта: доброкачественный, пограничный и злокачественный, принадлежность к которым устанавливается на основании клеточности стромального компонента, атипичии, ядерного полиморфизма, митотической активности, наличия некроза опухоли [4, 5]. При злокачественном гистологическом варианте листовидной опухоли в совокупности с большими размерами образования повышается риск возникновения метастазов [6] в регионарные лимфатические узлы и подкожную клетчатку [7]. Имеются единичные наблюдения метастазирования опухоли в легкие [8, 9]. При диагностике первичного и вторичного поражения легких и плевральной полости в подавляющем большинстве случаев используются лучевые методы исследования [10, 11], однако в доступной литературе публикаций с описанием результатов компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) по выявлению метастазов РМЖ в плевральную полость, в частности листовидного его варианта, не обнаружено.

Представлено клиническое наблюдение пациентки с листовидной опухолью МЖ с метастатическим поражением плевры, протекавшей под маской выпотного плеврита.

Пациентка П. 1972 года рождения. В 2016 г. проведено органосохраняющее хирургическое лечение по поводу листовидной опухоли правой МЖ. В связи с выявлением рецидива в 2017 г.

выполнена радикальная мастэктомия. В сентябре 2017 г. появились жалобы на одышку при нагрузке. При рентгенологическом исследовании грудной клетки выявлен левосторонний плеврит. В ноябре 2017 г. выполнена пункция, эвакуировано 2,5 л жидкости. При цитологическом исследовании злокачественных клеток не обнаружено. При клиническом осмотре положение активное, общее состояние удовлетворительное. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы справа, слева ослабленное. Хрипов нет. Кожа, слизистые чистые, нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. На грудной стенке справа – постоперационный рубец без особенностей. Левая МЖ – без узловых образований.

Для уточнения диагноза выполнена мультиспиральная КТ (МСКТ) с внутривенным болюсным рентгеноконтрастным усилением, реконструкцией в аксилярной, коронарной и сагиттальной плоскостях. По данным МСКТ органов грудной клетки в левой плевральной полости на фоне жидкого содержимого определялись множественные полостные образования с внутренним содержимым. Солидный компонент образований накапливал контрастный препарат с ростом денсивности от 45 (натив) до 100 ЕН в венозной фазе. Нижняя и верхние доли левого легкого были компримированы увеличенной плевральной полостью, средостение, нисходящая аорта смещены вправо, правое легкое в состоянии гипервентиляции (рис. 1). Заключение: злокачественная многоузловая опухоль плевры слева, осложненная выпотным плевритом, сдавление левого легкого увеличенной в объеме плевральной полостью.

Пациентке в рамках дообследования выполнена мультипараметрическая МРТ грудной клетки в T2, T1ВИ, T2, T1 с подавлением сигнала от жировой ткани, диффузно-взвешенными изображениями (ДВИ), динамическим контрастным усилением (ДКУ) с внутривенным введением парамагнетика. По данным анализа данных МРТ в T2, T1ВИ, T2, T1 с подавлением сигнала от жировой ткани в левой плевральной полости определялись разнокалиберные полостные образования с мягкотканым компонентом по периферии и наличием распада в центральной зоне, занимающего большую часть образования. Образования распо-



Рис. 1. Компьютерная томография с болюсным контрастным усилением. Рак молочной железы. Метастатическое поражение плевры слева: А – аксиальная плоскость (венозная фаза; аксиальная проекция). Левая плевральная полость увеличена в объеме за счет жидкого содержимого и полостных образований с внутренним содержимым. Левое легкое компримировано, средостение смещено вправо. Правая молочная железа отсутствует. Плотность мягкотканых масс увеличилась до 90–100 ЕН (до проведения компьютерной томографии с динамическим контрастным усилением – 45–50 ЕН), что указывает на наличие патологического кровотока; В – реконструкция в сагиттальной проекции (венозная фаза). В левой плевральной полости на фоне плеврита определяются множественные разнокалиберные полостные образования и локализующиеся по листкам плевры мягкотканые массы

Figure 1. Contrast-enhanced computed tomography. Breast carcinoma. Metastatic lesion of the left pleural cavity: A, axial plane, venous phase. The left pleural cavity is enlarged due to fluid accumulation and cavitation. The left lung is compressed; the mediastinum is shifted to the left. The right breast is absent. After the contrast enhancement, density of the soft tissues increased from 45 – 50 HU to 90 – 100 HU; this indicates abnormal blood circulation. B, sagittal reconstruction, venous phase. Multiple cavities of different size and soft-tissue masses along the pleural membranes are seen in the left pleural cavity

гались на листках плевры, между ними определяется жидкостное содержимое – плеврит. Прорастания плевры, инфильтрации рядом расположенных тканей, ткани легкого не определялись (рис. 2А, В). При ДВИ – на фоне гиперинтенсивного сигнала от жидкостного содержимого плевральной полости определялись гипоинтенсивный МРТ-сигнал от мягкотканного компонента образований и более высокой интенсивности сигнал – от внутренних зон распада. Коэффициент диффузии воды в солидном компоненте составлял  $0,7 \times 10^{-3} \text{ мм}^2 / \text{с}$  (резкое замедление диффузии воды – плотная ткань), внутри образований (область распада) –  $1,8 \times 10^{-3} \text{ мм}^2 / \text{с}$  (и не жидкость, и не солид), в жид-

костном содержимом (плеврите) –  $2,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2 / \text{с}$ , что соответствовало диффузии жидкости (см. рис. 2С) [13]. При ДКУ коэффициент накопления парамагнетика в солидном компоненте образований составлял 0,8 от пика накопления в аорте (коэффициент 1) с последующим платообразным повышением уровня парамагнетика до 0,85 и его медленным вымыванием (злокачественный вариант графической кривой) (см. рис. 2D) [12]. Заключение: состояние после лечения рака правой МЖ; нельзя исключить вторичное поражение левой плевральной полости – злокачественное многоузловое поражение листков плевры, осложненное выпотным плевритом.

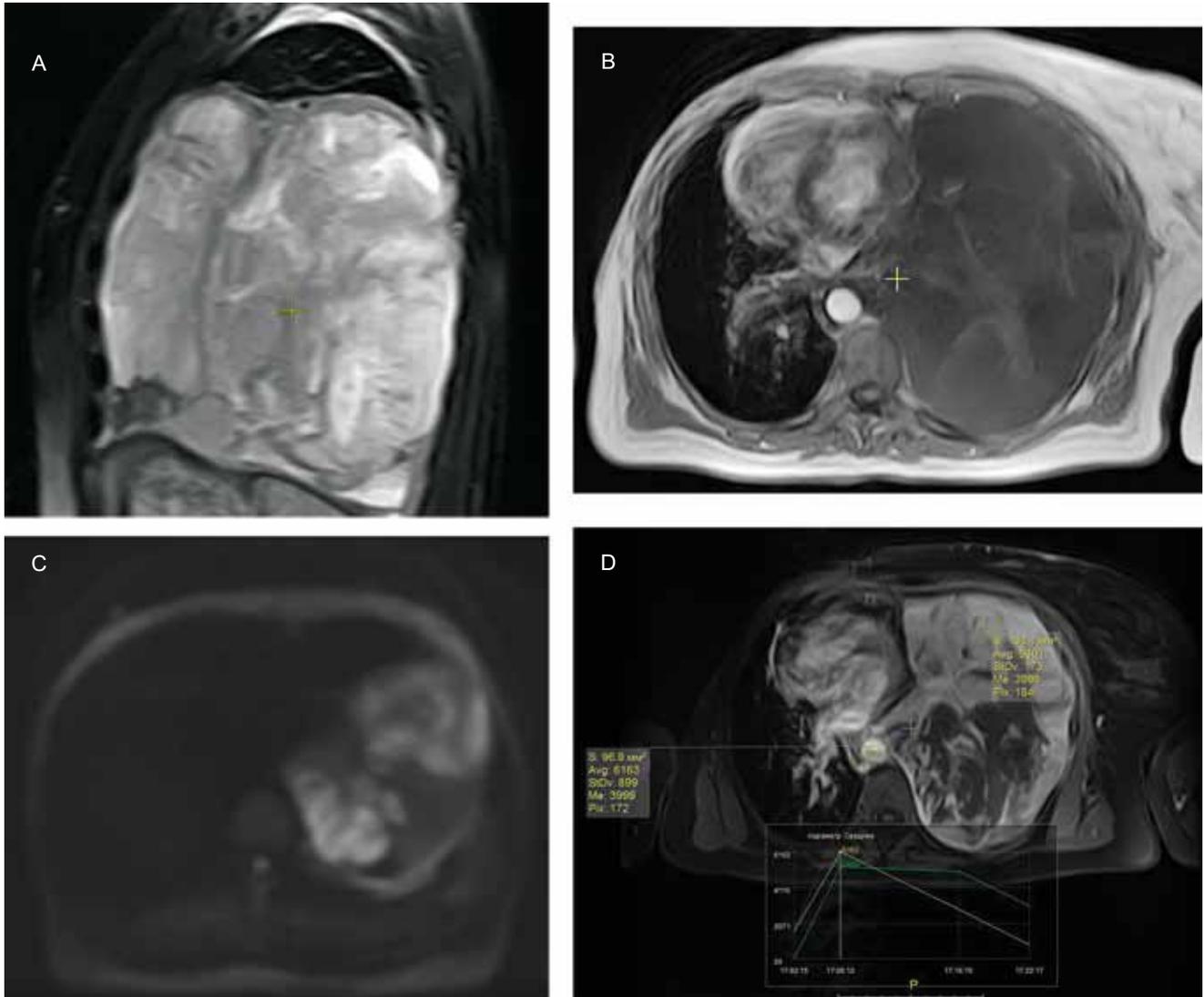


Рис. 2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением. Рак молочной железы, метастатическое поражение плевры слева: А – Т2ВИ (сагиттальный срез). На фоне гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала от жидкого содержимого плевральной полости гипоинтенсивным сигналом определяются тонко- и толстостенные образования с сигналом умеренной интенсивности внутри; В – Т1ВИ (аксиальный срез). На фоне гипоинтенсивного сигнала от жидкости определяется слабый гиперинтенсивный сигнал от мягкотканного компонента образований; С – диффузионно-взвешенные изображения (аксиальный срез). На фоне магнитно-резонансного гипоинтенсивного сигнала от опухолевой ткани определяется внутреннее гиперинтенсивное содержимое; D – Т1ВИ (магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением парамагнетиком; аксиальный срез) – гипернакопление парамагнетика в мягкотканном компоненте полостных образований (гиперинтенсивный сигнал), гипоинтенсивный сигнал от жидкости. ROI-1 расположен в нисходящей аорте (на графике накопления парамагнетика – кривая желтого цвета); ROI-2 (соответствует опухоли плевры) – пик накопления парамагнетика в солидном компоненте метастаза соответствует пику в аорте с последующим незначительным подъемом и быстрым вымыванием (трактовки см. в тексте)

Figure 2. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) with dynamic contrast enhancement. Breast carcinoma, metastatic lesion of the left pleural cavity: A, sagittal T2WI image. The content of thin-walled and thick-walled cavities shows moderately intense signal against the background of pleural fluid characterized by hyperintense signal. B, axial T1WI image. Soft-tissue component of the malignancy shows a weak hyperintense signal against the background of pleural fluid characterized by hypointense signal; C, axial diffusion weighted images. The internal content with hyperintense signal is seen against the background of tumor tissue with low signal intensity. D, axial T1WI MRI images with dynamic paramagnetic contrast enhancement. There is hyperfixation of a paramagnetic contrast agent in soft tissue component of cavities caused hyperintense signal. Hypointense signal reflects fluid content of the cavities. ROI-1 is located in the aorta descendent (the yellow curve), ROI-2 corresponds to the pleural tumor; the peak accumulation of the paramagnetic agent in a solid component of metastasis corresponds to the peak accumulation in the aorta with subsequent slight increase and rapid washout (see the text)

Произведена повторная пункция с биопсией, эвакуировано 2,5 л жидкости. Пункционный материал направлен на цитологическое и гистологическое исследование. При гистологическом исследовании выявлен пласт злокачественной веретенчатой мезенхимальной опухоли. Морфология соответствовала метастазу злокачественной листовидной опухоли МЖ.

Диагноз заключительный:

- основной: рак правой МЖ;
- осложнение основного диагноза: метастатическое поражение левой плевральной полости, гидроторакс слева;
- морфологический: метастаз злокачественной листовидной опухоли МЖ.

## Заключение

Метастазы в легкие при листовидной опухоли МЖ описаны как быстро увеличивавшиеся в процессе мониторинга тонкостенные полостные образования [8, 9]. В доступной литературе работ с описанием данных лучевой диагностики метастазов РМЖ в плевральную полость не обнаружено. Заболевание протекало под маской выпотного плеврита — при рентгенологическом и цитологическом исследовании жидкости опухолевого поражения плевры не выявлено, что, вероятно, обусловлено особенностями опухолевого процесса — полостной макроструктурой метастазов с внутренним содержимым на фоне выпотного плеврита.

Как следует из представленного наблюдения, КТ и МРТ с ДКУ являются высокоинформативными методами в диагностике опухолевого злокачественного поражения плевры, дифференциации мягкотканых масс и жидкого содержимого. Однако более информативным методом являлась МРТ, по данным которой были визуально оценены макроструктура опухолевого поражения, его объем, дифференцировать мягкие ткани и жидкость как визуально, так и с помощью ДВИ [13], при этом злокачественный характер поражения, а также характер и уровень накопления парамагнетика были уточнены по результатам ДКУ [12]. При сравнении описаний КТ семиотики вторичного поражения легких при листовидной опухоли МЖ (тонкостенное полостное образование [8, 9]) и макроструктуры ее метастазов в плевральную полость установлена их идентичность — полостное образование с наличием солидного компонента по периферии и внутреннего содержимого. В данном наблюдении в плевральной полости определялись как тонкостенные, так и толстостенные полостные образования — вероятно, в процессе их роста тонкостенные стенки образования увеличиваются. Следует отметить, что КТ- и МР-картина метастатического поражения плевральной полости листовидной опухолью МЖ описана впервые.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по данной работе. Работа выполнена в рамках научной тематики отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации. На публикацию клинического наблюдения получено согласие пациентки.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to this publication. The study was conducted within a framework of a research field of

Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Russian Federal Academic Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia. The patient's consent to publication was obtained.

## Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Доступно на: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2016.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf)
2. Кочергина Н.В., Корженкова Г.П., Ермилова В.Д. и др. Что такое листовидная опухоль молочных желез? *Медицинская визуализация*. 2000; (4): 54–59.
3. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J. et al. Classification of Tumours of the Breast. The 4<sup>th</sup> Edition. Lyon: IARC; 2012.
4. Muthusamy R.K., Mehta S.S. Synchronous malignant phyllodes tumor with skin ulceration and invasive carcinoma as collision tumor. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2017; 38 (1): 78–80. DOI: 10.4103/0971-5851.203499.
5. Go J.H. Cystic benign phyllodes tumor in the inguinal region. *Korean J. Pathol.* 2013; 47 (6): 583–586. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.6.583.
6. Chen W.H., Cheng S.P., Tzen C.Y. et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J. Surg. Oncol.* 2005; 91 (3): 185–194. DOI: 10.1002/jso.20334.
7. Nishimura R., Hasebe T., Imoto S., Mukai K. Malignant phyllodes tumour with a noninvasive ductal carcinoma component. *Virchows. Arch.* 1998; 432 (1): 89–93.
8. Yagishita M., Nambu Y., Ishigaki M. et al. [Pulmonary metastatic malignant phyllodes tumor showing multiple thin walled cavities]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 1999; 37 (1): 61–66 (in Japan).
9. Solberg O.G., Blom G.P., Stavem K. [A patient with pulmonary metastasis of phyllodes tumour of the breast]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2005; 125 (21): 2956–2957 (in Norwegian).
10. Котляров П.М. Мультирезонансная КТ — новый этап развития лучевой диагностики заболеваний легких. *Медицинская визуализация*. 2011; (4): 14–20.
11. Котляров П.М. Виртуальная бронхоскопия в дифференциальной диагностике рака легкого с воспалительными, фиброзными изменениями. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 748–753. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-748-753.
12. Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А. Стандарты анализа метастатического поражения костных структур по данным современных методов лучевой диагностики. *Сибирский онкологический журнал*. 2018; 1 (17): 5–10.
13. Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в оценке химио-лучевого лечения метастатического поражения костных структур. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России*. 2016; 16 (3): 2.

Поступила 11.04.18

## References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrov G.V., eds. Morbidity of and Mortality from Malignancies in Russian Federation, 2016. Moscow: MNIOI im. P.A.Gertsena — filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. Available at:

- [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2016.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf) (in Russian).
2. Kochergina N.V., Korzhenkova G.P., Ermilova V.D. et al. What is the phyllodes breast tumor? *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2000; (4): 54–59 (in Russian).
  3. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J. et al. Classification of Tumours of the Breast. The 4<sup>th</sup> Edition. Lyon: IARC; 2012.
  4. Muthusamy R.K., Mehta S.S. Synchronous malignant phyllodes tumor with skin ulceration and invasive carcinoma as collision tumor. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2017; 38 (1): 78–80. DOI: 10.4103/0971-5851.203499.
  5. Go J.H. Cystic benign phyllodes tumor in the inguinal region. *Korean J. Pathol.* 2013; 47 (6): 583–586. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.6.583.
  6. Chen W.H., Cheng S.P., Tzen C.Y. et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J. Surg. Oncol.* 2005; 91 (3): 185–194. DOI: 10.1002/jso.20334.
  7. Nishimura R., Hasebe T., Imoto S., Mukai K. Malignant phyllodes tumour with a noninvasive ductal carcinoma component. *Virchows. Arch.* 1998; 432 (1): 89–93.
  8. Yagishita M., Nambu Y., Ishigaki M. et al. [Pulmonary metastatic malignant phyllodes tumor showing multiple thin walled cavities]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 1999; 37 (1): 61–66 (in Japan).
  9. Solberg O.G., Blom G.P., Stavem K. [A patient with pulmonary metastasis of phyllodes tumour of the breast]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2005; 125 (21): 2956–2957 (in Norwegian).
  10. Kotlyarov P.M. Multislice computer tomography as a new stage of image diagnosis of pulmonary diseases. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2011. (4): 14–20 (in Russian).
  11. Kotlyarov P.M. Virtual bronchoscopy in differential diagnosis between lung carcinoma and fibrous or inflammatory lesions. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (6): 748–753. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-748-753 (in Russian).
  12. Sergeev N.I., Kotlyarov P.M., Solodkiy V.A. Analytic standards for imaging of bone metastases. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2018; 1 (17): 5–10. 2018; 1 (17): 5–10 (in Russian).
  13. Sergeev N.I., Kotlyarov P.M., Solodkiy V.A. A role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the evaluation of chemotherapeutic and radiation treatment of bone metastases. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenologii Minzdrava Rossii.* 2016; 16 (3): 2 (in Russian).

Received April 11, 2018

# Иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание легких у подростка (клиническое наблюдение)

И.К.Ашерова<sup>1</sup>, С.Д.Попов<sup>2</sup>, Н.А.Ильина<sup>3</sup>, В.В.Тараканова<sup>1</sup>, А.В.Выборнов<sup>1</sup>

1 – Государственное учреждение здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; 150003, Ярославль, проспект Ленина, 12 / 76;

2 – Университетская клиника Уэльса: Кардифф, Великобритания, CF14 4XW;

3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, 41

## Информация об авторах

**Ашерова Ирина Карловна** – д. м. н., заведующая отделением пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (903) 638-28-87; e-mail: irina\_asherova@mail.ru

**Попов Сергей Дмитриевич** – к. м. н., врач отдела клеточной патологии Университетской клиники Уэльса, Кардифф, Великобритания; тел.: (44 292) 074-27-03; e-mail: sergey.popov@wales.nhs.uk

**Ильина Наталья Александровна** – к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 323-27-63; e-mail: ilyina-natal@mail.ru

**Тараканова Валентина Викторовна** – врач-пульмонолог отделения пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (906) 633-37-79; e-mail: tarakanova\_58@list.ru

**Выборнов Андрей Владимирович** – врач-эндоскопист отделения пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (903) 825-13-36; e-mail: docandrey59@mail.ru

## Резюме

Выделенные недавно иммуноглобулин (Ig) G4-ассоциированные заболевания (IgG4-A3) представляют собой иммунозависимое состояние, которое характеризуется инфильтрацией пораженных органов IgG4-позитивными плазматическими клетками. Изолированное вовлечение легких наблюдается редко, при визуализации оно может имитировать злокачественное новообразование и представляет немалые трудности при диагностике. В приведенном клиническом наблюдении продемонстрирован случай изолированного IgG4-A3 легких у 16-летнего подростка со случайно обнаруженными двусторонними узловыми изменениями на рентгенограмме органов грудной клетки при отсутствии симптомов. В связи с подозрением на злокачественную природу выявленных изменений у пациента выполнены хирургические вмешательства, при этом уровень IgG4 в сыворотке крови был в пределах нормы. Гистологически выявлена значительная лимфоплазматическая инфильтрация с образованием лимфоидных фолликулов, перибронхиальный фиброз, облитерация сосудов. По результатам иммуногистохимического исследования показана инфильтрация интерстиция IgG4-позитивными плазматическими клетками. На основании приведенного клинического наблюдения сделан вывод, что при дифференциальной диагностике и обнаружении нодулярных образований на момент постановки диагноза изолированное IgG4-A3 легких необходимо рассматривать даже при отсутствии клинических симптомов со стороны других органов.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание легких, иммуноглобулин-G4-позитивные плазматические инфильтраты.

Для цитирования: Ашерова И.К., Попов С.Д., Ильина Н.А., Тараканова В.В., Выборнов А.В. Иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание легких у подростка (клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 117–121. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-117-121

# Immunoglobulin G4-related lung disease in an adolescent patient (a case report)

Irina K. Asherova<sup>1</sup>, Sergey D. Popov<sup>2</sup>, Natal'ya A. Il'ina<sup>3</sup>, Valentina V. Tarakanova<sup>1</sup>, Andrey V. Vybornov<sup>1</sup>

1 – Yaroslavl' Pediatric State Teaching Hospital No.1; pr. Lenina 12 / 76, Yaroslavl', 150003, Russia;

2 – University Hospital of Wales, Cardiff, UK, CF14 4XW;

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

## Author information

**Irina K. Asherova**, Doctor of Medicine, Head of Pulmonology Department, Pediatric State Clinical Hospital No.1; tel.: (903) 638-28-87; e-mail: irina\_asherova@mail.ru

**Sergey D. Popov**, Candidate of Medicine, physician, Division of Cell Pathology, University Hospital of Wales, Cardiff, UK; tel.: (44 292) 074-27-03; e-mail: sergey.popov@wales.nhs.uk

**Natal'ya A. Il'ina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Radiology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 323-27-63; e-mail: ilyina-natal@mail.ru

**Valentina V. Tarakanova**, pulmonologist, Pulmonology Department, Pediatric State Clinical Hospital No.1; tel.: (906) 633 37-79; e-mail: tarakanova\_58@list.ru

**Andrey V. Vybornov**, endoscopist, Pulmonology Department, Pediatric State Clinical Hospital No.1; tel.: (903) 825 13-36; e-mail: docandrey59@mail.ru

## Summary

Immunoglobulin G4-related disease is a recently recognized systemic immune-mediated condition characterized by lymphoplasmacytic infiltrate in various organs with IgG4 positive plasma cells. Isolated lung involvement is rare, difficult to diagnose and can mimic primary lung malignancy on imaging. We report the case of an isolated IgG4-related interstitial lung disease in a 16-year-old asymptomatic male adolescent with incidentally found bilateral nodular lesions by chest radiograph. The patient underwent surgical interventions for assumption of malignancy. Serum IgG4 levels was normal. Histological examination revealed significant lymphoplasmacytic infiltrate with lymphoid follicle formation, peribronchial fibrosis, vascular obliteration. Prominent interstitial IgG4 positive plasma cell infiltrate was identified by immunohistochemistry. Isolated IgG4-related lung dis-

ease should be taken into account as a possible differential diagnosis of mass-forming lesions, even when no other organ manifestation is clinically apparent at the time of diagnosis.

**Key words:** IgG4-related lung disease, IgG4 positive plasma cell infiltrates.

For citation: Asherova I.K., Popov S.D., Pina N.A., Tarakanova V.V., Vybornov A.V. Immunoglobulin G4-related lung disease in an adolescent patient (a case report). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 117–121 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-117-121

Иммуноглобулин (Ig) G4-ассоциированные заболевания (IgG4-AЗ) – сравнительно недавно выделенная группа болезней, которые представляют собой иммунозависимое состояние, характеризующееся диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4 с последующим развитием облитерирующего флебита и фибросклероза соответствующих органов, сопровождающееся повышением содержания Ig в сыворотке крови [1–3]. Течение заболевания отличается агрессивностью разной степени с поражением одного органа (например, поджелудочной железы) или мультисистемной заинтересованностью. Природа фиброзирующего процесса, характерного для IgG4-AЗ, до конца неясна, однако все проявления данного заболевания в целом хорошо поддаются терапии иммуносупрессантами, в частности глюкокортикостероидами (ГКС), особенно при ранней инициации такого лечения, что определяет необходимость и важность ранней диагностики и разработки соответствующих диагностических критериев [3].

В представленном клиническом наблюдении изолированного IgG4-AЗ легких рассматриваются проблемы диагностики и связанные с этим ошибки, допущенные при выборе лечебной тактики.

У подростка Р. в возрасте 16 лет при флюорографическом обследовании, выполненном в связи с положительной реакцией Манту (12 мм) обнаружены массивные очаговые изменения в обоих легких. Мальчик был изначально здоров, активно занимался спортом, болел крайне редко. Вредных привычек, лекарственной непереносимости не отмечено, вакцинирован своевременно в соответствии с рекомендациями. Наследственность не отягощена. При клиническом обследовании патологии не выявлено, жалобы отсутствовали, толерантность к физической нагрузке была удовлетворительной. Признаков активного воспаления в гемограмме, биохимическом анализе крови не обнаружено. Заподозрен тубер-

кулез, что послужило основанием для направления подростка в противотуберкулезный диспансер.

При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в V, VI и VIII сегментах правого легкого выявлены неправильной формы образования с неровными, полициклическими контурами (максимальный размер – до 5,5 см) с наличием крупного петрификата в VIII сегменте (рис. 1А, В). Все образования прилежали к плевре, медленно накапливали контраст с незначительным контрастированием в артериальную фазу. Прослеживалась связь с субсегментарными и сегментарными бронхами, которые «обрывались» у входа в образование. В I–II сегментах левого легкого визуализировалось округлое образование с неровными и нечеткими контурами, с включением кальция в периферических отделах и локальным утолщением костальной плевры (см. рис. 1С).

При бронхоскопии обнаружена полная обтурация за счет внешнего сдавления VIII сегментарного бронха справа. Слизистая бронхов на всем протяжении не изменена.

Проводилась дифференциальная диагностика с туберкулезом: диаскинтест – отрицательный, микобактерий туберкулеза в бронхоальвеолярной жидкости, в т. ч. методом полимеразной цепной реакции, не выявлено; тем не менее пациент с диагнозом множественных туберкулом легких направлен в центральную фтизиопульмонологическую клинику; 09.03.17 проведена расширенная билобэктомия правого легкого. При гистологическом исследовании описано разрастание фиброзной ткани в виде пересекающихся пучков веретеновидных клеток и очагово-диффузной лимфоидной инфильтрации, а также участки, напоминающие организующуюся пневмонию, зоны обызвествления. Установлен диагноз воспалительная миофибробластическая опухоль.

30.03.17 вновь проводилась видеоассистированная торакоэктомия с комбинированной резекцией левого легкого. В результате гистологического исследования возникло подозрение на грибковое поражение – споротрихоз. Проведено дополнительное обследование – микроскопия и посев бронхоальвеолярной жидкости на грибы, просмотр послеоперационного материала со специфической окраской по Грокотту и PAS, поиск антигена *Aspergillus*, тест на галактоманнан. Подтверждения грибковой инфекции не получено. Исключены иммунодефицитные состояния, антинуклеарные антитела также не обнаружены.

При экспертном пересмотре гистологических препаратов указывается на фокусы разрастания соединительной ткани различной зрелости, гипертрофию эпителия бронхиол без каких-либо других изменений, перибронхиальный фиброз с выраженной лим-

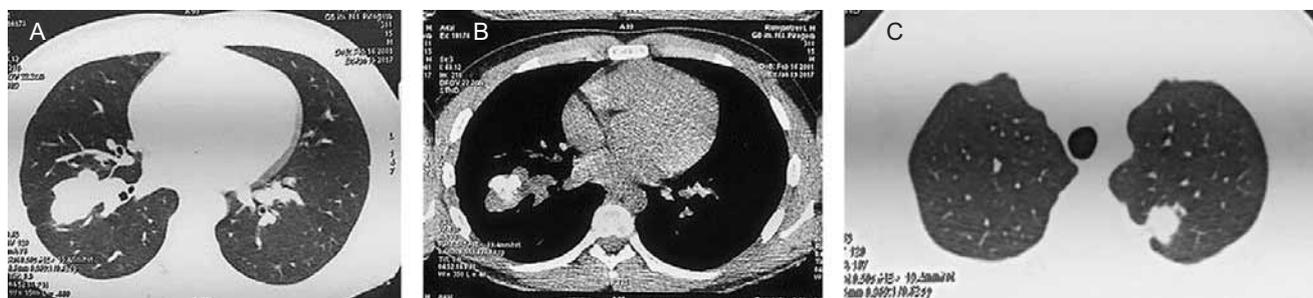


Рис. 1. Компьютерно-томографическая картина органов грудной клетки пациента Р. – объемное образование в медиальных отделах VIII сегмента нижней доли правого легкого: А, В – форма образования округлая, неправильная, с неровными, полициклическими контурами; С – образование содержит массивное обызвествление и обтурирует VIII сегментарный бронх. В заднем субсегменте I–II сегментов верхней доли левого легкого выявляется аналогичное образование, расположенное субплеврально, с более выраженными лучистыми контурами и локальным утолщением костальной плевры

Figure 1. Chest CT scans of the patients R. Nodular lesion is seen medially at the 8th segment of the lower right lobe: A and B, the nodule is irregular, round-shaped, with rough margin; C, the nodule contains a large calcification. The nodule obstructs the S8 segment bronchus. A similar subpleural nodule with more prominent spiculated margin and local thickening of the costal pleura is seen at the posterior subsegment of the S1+2 segment of the upper left lobe (C)

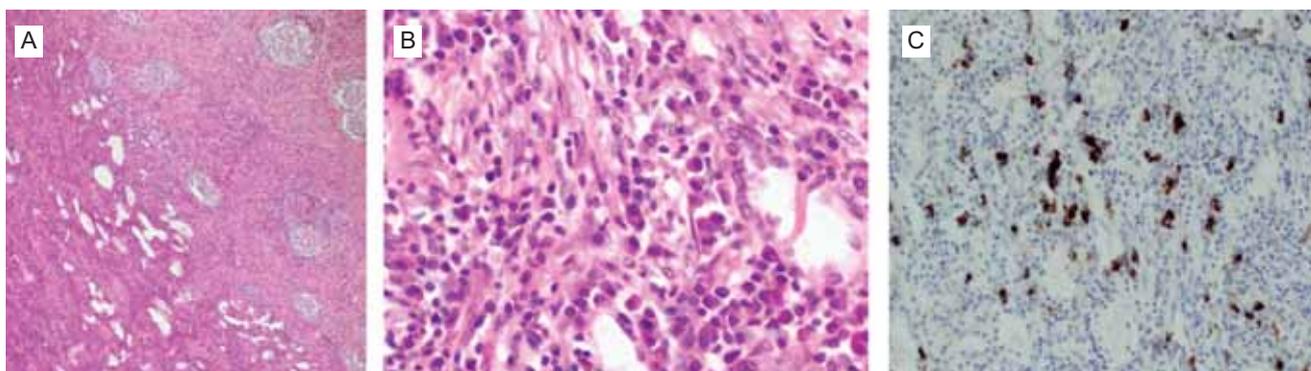


Рис. 2. Гистологический препарат: А – выраженная интерстициальная инфильтрация, фиброз и лимфоидные фолликулы; В – выраженная плазмноклеточная инфильтрация; С – иммуногистохимическая экспрессия IgG4 в плазматических клетках  
 Figure 2. Histological examination of the patient R.: A, significant interstitial infiltration, fibrosis and lymphoid follicles; B, significant plasmacytic infiltration; C, Immunohistochemical IgG4 expression in plasma cells

фолазмоцитарной инфильтрацией и образованием лимфоидных фолликулов, выраженное сужение просвета сосудов (рис. 2А, В). Проведено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого в значительном числе плазматических клеток обнаружена выраженная экспрессия IgG (см. рис. 2С). В инфильтрате выявлены IgG4-позитивные клетки – от 150 до 350 в поле зрения. Экспрессия  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA), являющегося одним из маркеров миофибробластов, выявлена только в гладкомышечных клетках сосудов и бронхов.

Таким образом, у пациента Р. гистологически верифицировано IgG4-связанное заболевание. В дальнейшем проводился поиск других специфических очагов поражения, для чего в дополнение к клинико-anamnestическому обследованию выполнена КТ органов брюшной полости с контрастным усилением. Патологии не выявлено. При повторной КТ ОГК слева на фоне деформированного легочного рисунка во II сегменте левого легкого выявлено уплотнение легочной ткани без видимых просветов бронхов, неправильно округлой формы, с включением кальция, утолщение костальной плевры (рис. 3).

Для дифференциального диагноза между специфическим поражением легких в рамках основного заболевания и фиброзными послеоперационными изменениями проведена позитронно-эмиссионная КТ, совмещенная с мультиспиральной КТ.



Рис. 3. Результаты повторной компьютерной томографии органов грудной клетки пациента Р.: субплеврально в заднем субсегменте I–II сегментов верхней доли левого легкого выявляется неправильной формы уплотнение легочной ткани с неровными, лучистыми контурами, прилежащее к косой междолевой плевре. В окружающей легочной ткани определяются послеоперационные изменения – единичная воздушная булла, плевропульмональные тяжи и плевральные наложения  
 Figure 3. Repeated chest computed tomography of the patient R.: a focal irregular lung tissue consolidation with rough spiculated margin is seen at the posterior subsegment of the S1+2 segment of the upper left lobe adjacent to the oblique interlobar fissure. Postoperative lesions, such as a solitary air-filled bulla and pleuropulmonary adhesions, are seen in the surrounded lung parenchyma

Данных о наличии активной специфической ткани не получено. Подтверждено наличие двустороннего плевропневмофиброза, малый плевральный выпот справа.

Обнаружен единичный мелкий очаг склероза в теле правой подвздошной кости.

От медикаментозной терапии решено в настоящее время воздержаться при условии тщательного наблюдения пациента.

IgG4-A3 представляет собой иммунозависимое системное заболевание, способное имитировать воспалительные, инфекционные и злокачественные образования. Воспалительная инфильтрация органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4, обычно сопровождается их повышенным содержанием в сыворотке крови [1–3]. В итоге происходит развитие облитерирующего фибрита и фибросклероза, природа которого остается не вполне ясной [4]. Многие патологические состояния, которые ранее расценивались как различные органоспецифичные заболевания, оказались проявлениями системного IgG4-A3. Наиболее распространены аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, холецистит, дакрио- и сиаладенит, ретроперитонеальный фиброз, интерстициальный нефрит. Поражение легких встречается существенно реже, причем болеют в основном взрослые и пожилые люди [5].

Номенклатура заболеваний и синдромов, связанных с патологическим накоплением IgG4, продолжает развиваться и уточняться [6]. В настоящее время в литературе можно встретить не один десяток терминов, относящихся к этой нозологической группе (IgG4-связанное системное заболевание, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, мультифокальный фибросклероз, IgG4-мультиорганное лимфопролиферативное заболевание, системный IgG4-связанный плазмоцитарный синдром, гипер-IgG4-болезнь и т. п.). Отсутствие единой терминологии усложняет как взаимопонимание специалистов, так и информационный поиск.

Среди ранее диагностируемых состояний, которые оказались проявлениями IgG4-сопряженных заболеваний, – синдром Микулича (дакрио- и сиалоаденит), опухоль Кюттнера (поражение подчелюстных желез), тиреоидит Риделя, эозинофильный ангиоцентрический фиброз (поражение орбиты,

верхних дыхательных путей), мультифокальный фибросклероз (орбита, щитовидная железа, средостение, ретроперитонеальное пространство и т. п.), воспалительная псевдоопухоль (орбита, легкие, почки и т. п.), болезнь Ормонда (ретроперитонеальный фиброз), периаортит и периартериит, воспалительная аневризма аорты, тубулоинтерстициальный нефрит.

Концентрация IgG4 в сыворотке крови всех 4 подклассов Ig минимальна, составляя 4 % общего содержания (0,35–0,51 мг / мл) и подвержена значительным колебаниям (10–1,4 мг / мл). Уровень IgG4 в сыворотке редко превышает 2 мг / мл. Его содержание в целом выше у мужчин и лиц старшего возраста [4, 5, 7].

Наряду с IgE, IgG4 принимает участие в патогенезе atopических процессов (бронхиальная астма, atopический дерматит). Его синтез частично стимулируется Th2-зависимыми цитокинами. IgG4 не активирует комплемент, утрачивает способность формировать циркулирующие иммунные комплексы.

Концентрация IgG4 может повышаться при различных бактериальных, вирусных, паразитарных инфекциях. Его роль в развитии системного фибросклероза остается неопределенной.

Ключ к диагностике — гистопатологические исследования, позволяющие обнаружить в тканях опухолеподобные плотные лимфоплазматические инфильтраты, образованные Ig4-позитивными клетками, «мраморный» фиброз и облитерирующий флебит. Нередкой находкой является тканевая эозинофилия — от легкой до умеренной степени. В позднюю фазу заболевания фиброз может доминировать. Подобные изменения могут возникать в любом органе и системе.

Обнаружение гранулем и нейтрофильная инфильтрация не согласуются с IgG4-A3. Всегда требуется дифференциальный диагноз с лимфомами.

В рассмотренном клиническом наблюдении уровень IgG4 не превышал референсных значений, что не противоречит установленному диагнозу. Безусловно, при повышенном уровне IgG4 в сыворотке крови вероятность диагноза увеличивается, хотя в 40 % случаев концентрация IgG4 может быть нормальной, несмотря на классические гистопатологические изменения.

В то же время повышенный уровень IgG4 может наблюдаться и при других патологических состояниях, а именно — при болезни Кастремана, аллергических нарушениях, синдроме Черджа—Стросс, раке легкого, саркоидозе, поэтому учитывается обнаружение в пораженных тканях > 30–50 плазматических клеток с повышенным содержанием IgG4 в поле зрения (в почках допускается > 10). Соотношение IgG4 и общего уровня IgG превышает 40 % [2, 7]. Верифицировать диагноз позволяет иммуногистохимическое исследование.

Для Ig4-A3 заболеваний возможно как мультиорганное поражение (60–90 %), так и вовлечение одного органа, как в описанном случае. Клиническая

симптоматика развивается подостро, по мере увеличения патологических масс. Характерно отсутствие повышенной температуры тела и других общих проявлений. В 40 % случаев отмечаются симптомы БА или аллергии, характерна лимфоаденопатия. Нередко возможны случайные, как в представленном случае, радиологические или гистологические находки.

Рассматриваются 4 варианта радиологического паттерна — солидные узлы, как у пациента Р., округлые затенения по типу «матового стекла», альвеолярно-интерстициальный тип поражения («сотовое» легкое, бронхоэктазы, диффузный симптом «матового стекла»), а также бронховаскулярный, сопровождающийся утолщением бронховаскулярных пучков и междольковых перегородок [8]. Имеется также описание медиастанальной лимфоаденопатии [5] и утолщения плевры [5, 9, 10]. Возможна персистенция рентгенологических изменений.

Изменения, обусловленные Ig4-A3, хорошо поддаются лечению системными ГКС, при этом положительный эффект наблюдается уже в течение 2 нед. терапии. При отсутствии своевременно начатого лечения с прогрессированием фиброза ответ на ГКС ухудшается.

Второй вариант — использование моноклональных антител, обладающих специфичностью к CD20-антигену, обнаруживаемому на поверхности В-лимфоцитов [5, 7]. Так, продемонстрировано быстрое снижение уровня IgG4 в сыворотке крови на фоне лечения при приеме ритуксимаба.

Данные длительного катамнеза IgG4-связанных заболеваний легких пока не опубликованы, однако имеются указания на связь с лимфомами, раком легких и поджелудочной железы, отмечается также высокий риск малигнизации [11, 12].

## Заключение

Таким образом, IgG4-A3 — это недостаточно хорошо известное широкому кругу врачей воспалительное системное заболевание, которое может развиваться не только у взрослых и пожилых людей, но и, как в представленном случае, — в молодом возрасте. В качестве торакальных изменений отмечается заинтересованность легочной паренхимы, дыхательных путей, средостения и плевры. Диагноз базируется на результатах биопсии и уровне IgG4 в сыворотке крови.

Знание этой патологии позволит своевременно начать эффективную терапию и избежать необоснованных хирургических вмешательств.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература / References

- Sedhom R., Sedhom D., Strair R. IgG-4 related disease: A mini-review *J. Rare Dis. Res. Treat.* 2017; 2 (2): 18–23. DOI: 10.29245/2572-9411/2017/2.1089.

2. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., Stone J.H. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015; 385 (9976): 1460–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
3. Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease. *N. Eng. J. Med.* 2012; 366 (6): 539–551. DOI: 10.1056/NEJMra1104650.
4. Zen Y., Inoue D., Kitao A. et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33 (12): 1886–1893. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181bd535b.
5. Ryu J.H., Sekiguchi H., Yi E.S. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 180–186. DOI: 10.1183/09031936.00025211.
6. Stone J.H. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin. Diagn. Pathol.* 2012; 29 (4): 177–190. DOI: 10.1053/j.semmp.2012.08.002.
7. Moutsopoulos H.M., Fragouli G.E., Stone J. Overview of IgG4-related disease/UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-igg4-related-disease>
8. Inoue D., Zen Y. et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*: 2009; 251 (1): 260–270. DOI: 10.1148/radiol.2511080965.
9. Yamashita K., Haga H., Kobashi Y. et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: report of 3 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32 (11): 1620–1626. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318172622f.
10. Sekiguchi H., Horie R., Utz J.P., Ryu J.H. IgG4-related systemic disease presenting with lung entrapment and constrictive pericarditis. *Chest*. 2012; 142 (3): 781–783. DOI: 10.1378/chest.11-2608.
11. Patel M., Kumar B., Diep M.L., Nandurkar D. IgG4 related lung disease. *Can. Respir. J.* 2016; 2016: 1409281. DOI: 10.1155/2016/1409281.
12. Choi I.H., Jang S.H., Lee S. et al. A case report of IgG4-related disease clinically mimicking pleural mesothelioma. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2014; 76 (1): 42–45. DOI: 10.4046/trd.2014.76.1.42.

Поступила 03.10.18  
Received October 03, 2018

## Абдулла Мухаррамович Убайдуллаев. К 85-летию со дня рождения

### Abdulla M. Ubaydullayev. To the 85<sup>th</sup> birthday



20 марта 2019 г. доктор медицинских наук, профессор кафедры пульмонологии и клинической аллергологии Ташкентского института усовершенствования врачей Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (ТашИУВ), профессор, академик Академии наук Республики Узбекистан, Почетный доктор Российской академии наук (РАН), ведущий научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан Абдулла Мухаррамович Убайдуллаев отмечает знаменательную дату — 85 лет со дня рождения.

Абдулла Мухаррамович Убайдуллаев родился 20 марта 1934 г. в Ташкенте. По окончании Ташкентского государственного медицинского института обучался в клинической ординатуре и аспирантуре (1961–1963) на кафедре терапии ТашИУВ. С 1964 г. работал на кафедре терапии ТашИУВ ассистентом, с 1967 г. — доцентом. В 1971–1973 гг. прошел обучение в докторантуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр

кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва).

В 1965 г. защитил кандидатскую, в 1974 г. — докторскую диссертацию на тему «Клинико-биохимическое изучение атеросклероза при различных формах артериальной гипертонии».

В 1975–1986 гг. являлся деканом лечебного факультета, затем — проректором по лечебной работе ТашИУВ. В 1979 г. А.М.Убайдуллаеву присвоено ученое звание профессора, в 2000 г. избран академиком Академии наук Республики Узбекистан.

В январе 1978 г. по инициативе профессора Убайдуллаева на базе ТашИУВ организована кафедра клинической пульмонологии — единственная в структуре институтов усовершенствования врачей и вузов бывшего СССР по такому профилю. С момента организации до 2014 г. профессор Убайдуллаев заведовал кафедрой, оснащенной современной немецкой аппаратурой для исследования функции внешнего дыхания и оргтехникой; в настоящее время является профессором кафедры клинической пульмонологии ТашИУВ.

Основным направлением научных исследований кафедры явилось изучение эпидемиологии хронических неспецифических заболеваний легких и сердца у хлопкоробов, табаководов, овощеводов, оптимизация выявления и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при этом наиболее значимые научные результаты получены при разработке генетических аспектов бронхиальной астмы (БА) и эпидемиологии болезней органов дыхания (БОД) в узбекской популяции. Сотрудники кафедры принимали участие в подготовке международных соглашений по БА и хроническим болезням легких для Центральной Азии.

В 1986–2010 гг. А.М.Убайдуллаев возглавлял Институт фтизиатрии и пульмонологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, являясь ведущим ученым-пульмонологом и фтизиатром не только Республики Узбекистан, но и стран Центральной Азии, России и дальнего зарубежья. Под его руководством расширились рамки научной и практической деятельности института, разрабатывались проблемы БОД, Институт фтизиатрии и пульмонологии стал координационным центром науки и практики по проблеме пульмонологии. По инициативе профессора А.М.Убайдуллаева Научно-

исследовательский институт (НИИ) туберкулеза был переименован в НИИ фтизиатрии и пульмонологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Академиком А.М.Убайдуллаевым создана научная школа пульмонологов, сформированы новые направления — экологическая и гериатрическая пульмонология, разработана и внедрена организационная система специализированной пульмонологической службы в Республике Узбекистан.

А.М.Убайдуллаев является автором более 700 опубликованных работ, в т. ч. 16 монографий и руководств, 200 журнальных статей, 30 методических пособий и рекомендаций, 7 изобретений. Монографии и руководства А.М.Убайдуллаева «Функциональная диагностика органов дыхания» (2000), «Бронхиальная астма» (2002) и «Нафас аззолари касалликлари» (2004), «Сил касалликлари (туберкулез)» (2009), «Клиническая пульмонология» (2015) являются настольными книгами для практических врачей Узбекистана.

Под руководством А.М.Убайдуллаева защищены 25 докторских и 39 кандидатских диссертаций по специальностям «Пульмонология» и «Фтизиатрия», подготовлены более 50 клинических ординаторов по специальности «Пульмонология».

Профессор А.М.Убайдуллаев является членом Европейского респираторного общества (Франция), Международного союза борьбы с туберкулезом и другими заболеваниями легких (Франция), вице-президентом Ассоциации пульмонологов Центральной Азии, Председателем научного медицинского общества фтизиатров и пульмонологов Узбекистана, элект-президентом Евро-Азиатского

респираторного общества, заслуженным работником здравоохранения Республики Узбекистан, ему присуждено звание «Лучший врач 2004 года»; в 2005 г. он был избран Почетным доктором РАН, в 2007 г. награжден орденом «Буюк хизматлари учун» («За выдающиеся заслуги»).

Под руководством А.М.Убайдуллаева разработан ряд программных документов по туберкулезу и пульмонологии — закон Республики Узбекистан «О защите населения от туберкулеза», Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан «О совершенствовании пульмонологической службы в Республике Узбекистан», «Региональная программа Ассоциации пульмонологов Центральной Азии по профилактике и уменьшению распространенности БОД в регионе на 1997–2000 гг.»; соглашение «Бронхиальная астма: стратегия диагностики, профилактики и лечения в регионе Центральной Азии»; Государственная программа по профилактике и снижению заболеваемости туберкулезом в Узбекистане, программа по выявлению и лечению туберкулеза в экспериментальных территориях, приказы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по совершенствованию противотуберкулезной помощи.

В настоящее время А.М.Убайдуллаев совместно с зарубежными коллегами активно занимается научными проектами, направленными на разработку генетических аспектов ХОБЛ, БА и молекулярной аллергологии.

*Коллеги и друзья сердечно поздравляют Абдуллу Мухаррамовича с днем рождения и желают ему долгих лет активной и благополучной жизни, отменного самочувствия и творческого вдохновения!*

**Передовая статья**

*Александрин В.А. см. Федосеев Г.Б.*  
*Антонюк М.В. см. Денисенко Ю.К.*  
*Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Помешкина С.А., Вегнер Е.А., Барбараиш О.Л.*  
 Предоперационная подготовка пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной патологией легких к плановому коронарному шунтированию .....3, 263  
*Барбараиш О.Л. см. Баздырев Е.Д.*  
*Вегнер Е.А. см. Баздырев Е.Д.*  
*Виткина Т.И. см. Денисенко Ю.К.*  
*Гвозденко Т.А. см. Денисенко Ю.К.*  
*Гельцер Б.И. см. Денисенко Ю.К.*  
*Голубева В.И. см. Федосеев Г.Б.*  
*Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Жукова Н.В., Виткина Т.И., Гельцер Б.И.*  
 Патогенетические особенности мембранных нарушений иммунокомпетентных клеток при сочетанном течении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких .....6, 647  
*Дрейзина Т.К. см. Лебедеко А.А.*  
*Жукова Н.В. см. Денисенко Ю.К.*  
*Зайцев А.А. см. Савушкина О.И.*  
*Зюбина Л.Ю. см. Шпагина Л.А.*  
*Каменева М.Ю. см. Савушкина О.И.*  
*Карева Н.П. см. Шпагина Л.А.*  
*Котова О.С. см. Шпагина Л.А.*  
*Крюков Е.В. см. Савушкина О.И.*  
*Крякунов К.Н. см. Федосеев Г.Б.*  
*Лебедеко А.А., Шкурат Т.П., Машкина Е.В., Семерник О.Е., Дрейзина Т.К.*  
 Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей . . . .1, 7  
*Машкина Е.В. см. Лебедеко А.А.*  
*Негруца К.В. см. Федосеев Г.Б.*  
*Новгородцева Т.П. см. Денисенко Ю.К.*  
*Паначева Л.А. см. Шпагина Л.А.*  
*Поликутина О.М. см. Баздырев Е.Д.*  
*Помешкина С.А. см. Баздырев Е.Д.*  
*Рабик Ю.Д. см. Федосеев Г.Б.*  
*Разумовская Т.С. см. Федосеев Г.Б.*  
*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 .....4, 391  
*Сараскина Л.Е. см. Шпагина Л.А.*  
*Семерник О.Е. см. Лебедеко А.А.*  
*Слепынина Ю.С. см. Баздырев Е.Д.*  
*Суровенко Т.Н. см. Шпагина Л.А.*  
*Тимчик В.Г. см. Федосеев Г.Б.*

*Трофимов В.И. см. Федосеев Г.Б.*  
*Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В., Тимчик В.Г., Голубева В.И., Александрин В.А., Разумовская Т.С., Рабик Ю.Д., Крякунов К.Н.*  
 ACOS – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS .....5, 519  
*Черняк А.В. см. Савушкина О.И.*  
*Шкурат Т.П. см. Лебедеко А.А.*  
*Шпагин И.С. см. Шпагина Л.А.*  
*Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Карева Н.П., Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Сараскина Л.Е., Суровенко Т.Н.*  
 Клинико-функциональная и молекулярная характеристика анемии в условиях коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких .....2, 135

**Клинические рекомендации**

*Авдеев С.Н.*  
 Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций – к реальной клинической практике. Комментарий к Клиническим рекомендациям по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности .....1, 32  
 Бронхоэктазы у взрослых больных: клинические рекомендации Европейского респираторного общества .....2, 147  
 Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците альфа-1-антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества .....3, 273  
 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 .....4, 399  
 Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры. Часть 1-я .....5, 531  
 Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры. Часть 2-я .....6, 655  
 Клинические рекомендации по применению неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности .....1, 13

**Оригинальные исследования**

*Абубакирова Л.Ф. см. Бородулина Е.А.*  
*Авдеев С.Н. см. Куликов А.Ю.*  
*Авдеев С.Н. см. Со А.К.*  
*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 CLOUD .....4, 411  
*Айсанов З.Р. см. Куликов А.Ю.*  
*Алешкевич Л.В. см. Кадушкин А.Г.*  
*Амансахедов Р.Б. см. Леонова Е.И.*

- 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 российской наблюдательного исследования ..... 4, 436
- Амирова Э.Ф. см. Фархутдинов У.Р.**
- Антонов В.Н. см. Игнатова Г.Л.**
- Арабей А.А. см. Кадушкин А.Г.**
- Аргунова А.Н. см. Авдеев С.Н.**
- Архипов В.В. см. Куликов А.Ю.**
- Асецкая И.Л. см. Зырянов С.К.**
- Ашерова И.К. см. Амелина Е.Л.**
- Багдасарян Т.Р. см. Попова Л.А.**
- Баздырев Е.Д. см. Авдеев С.Н.**
- Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Каган Е.С., Глинчиков К.Е., Барбараш О.Л.**  
Моделирование риска развития респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию ..... 2, 200
- Барбараш О.Л. см. Баздырев Е.Д.**
- Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.**
- Благовидов Д.А. см. Костинов М.П.**
- Бобровнический В.И. см. Кондратьева Е.И.**
- Бойцова Е.В. см. Амелина Е.Л.**
- Болотова Е.В., Дудникова А.В., Являнская В.В.**  
Особенности исследования состава тела у больных хронической обструктивной болезнью легких ..... 4, 453
- Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А., Райбова И.Н., Макрушина Н.И.**  
Опыт динамического наблюдения пациентов с идиопатическим легочным фиброзом ..... 1, 37
- Боровицкий В.С.**  
Рентгенологические проявления туберкулеза легких, сочетанного с инфекцией вирусом иммунодефицита человека, при различной степени иммуносупрессии у лиц с девиантным поведением ..... 2, 211
- Бородулин Б.Е. см. Бородулина Е.А.**
- Бородулина Е.А., Черногаева Г.Ю., Gladунова Е.П., Бородулин Б.Е., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В., Тингаева В.Н., Абубакирова Л.Ф.**  
Неинвазивная вентиляция легких и ингаляционная небулайзерная терапия при интенсивной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких ..... 3, 313
- Будзинский Р.М. см. Кондратьева Е.И.**
- Ванькова Е.И. см. Авдеев С.Н.**
- Васильева Г.В. см. Костинов М.П.**
- Вдоушкина Е.С. см. Бородулина Е.А.**
- Воронкова А.Ю. см. Кондратьева Е.И.**
- Гайнитдинова В.В. см. Со А.К.**
- Гассан Д.А. см. Пирогов А.Б.**
- Гладкова Л.С. см. Костинов М.П.**
- Гладунова Е.П. см. Бородулина Е.А.**
- Глинчиков К.Е. см. Баздырев Е.Д.**
- Горинова Ю.В. см. Амелина Е.Л.**
- Двораковская И.В. см. Титова О.Н.**
- Демко И.В. см. Собко Е.А.**
- Дудникова А.В. см. Болотова Е.В.**
- Дьяков И.Н. см. Зырянов С.К.**
- Ежов А.В. см. Авдеев С.Н.**
- Емельянов А.В. см. Куликов А.Ю.**
- Жекайте Е.К. см. Кондратьева Е.И.**
- Жестков А.В. см. Протасов А.Д.**
- Жукова О.В., Руина О.В., Кононова С.В.**  
Фармакоэпидемиологический DDD-, DU90%-анализ антимикробной терапии внебольничной пневмонии в условиях стационаров федерального и муниципального подчинения ..... 4, 430
- Журавлев П.И. см. Костинов М.П.**
- Зайцев А.А. см. Савушкина О.И.**
- Затолочина К.Э. см. Зырянов С.К.**
- Зырянов С.К., Дьяков И.Н.**  
Фармакоэкономическая оценка двойной бронхо-дилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ..... 1, 61
- Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Асецкая И.Л.**  
Проблема взаимозаменяемости ингаляционных лекарственных препаратов: анализ информации о нежелательных реакциях из федеральной базы данных спонтанных сообщений ..... 4, 424
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.**  
Новые возможности контроля над обострениями хронической обструктивной болезни легких ..... 3, 318
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.**  
Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекцией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ..... 2, 185
- Измюмова Г.В. см. Авдеев С.Н.**
- Ильина Н.И. см. Куликов А.Ю.**
- Ищенко О.П. см. Собко Е.А.**
- Каган Е.С. см. Баздырев Е.Д.**
- Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Арабей А.А., Шишло Л.М., Любецкая А.П., Алешкевич Л.В.**  
Чувствительность к глюкокортикостероидам и гетерогенность ответа клеток *in vitro* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ..... 5, 558
- Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Мовчан Л.В., Шман Т.В., Панасюк В.К., Новская Г.К.**  
Использование рутинных тестов общего анализа крови для прогнозирования устойчивости к глюкокортикостероидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ..... 6, 681
- Каменева М.Ю. см. Савушкина О.И.**
- Колосов В.П. см. Перельман Н.Л.**
- Колосов В.П. см. Пирогов А.Б.**
- Кондратьева Е.И. см. Амелина Е.Л.**
- Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровнический В.И., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Никонова В.С., Красько О.В., Красовский С.А., Петрова Н.В., Чакова Н.Н., Новоселова О.Г., Будзинский Р.М.**  
Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом Московского региона и Республики Беларусь ..... 3, 296
- Кононова С.В. см. Жукова О.В.**
- Корьмасов Е.А. см. Протасов А.Д.**
- Костина Н.Э. см. Авдеев С.Н.**
- Костинов А.М. см. Костинов М.П.**
- Костинов М.П. см. Протасов А.Д.**
- Костинов М.П., Филатов Н.Н., Журавлев П.И., Гладкова Л.С., Полищук В.Б., Шмитько А.Д., Пахомов Д.В., Хромова Е.А., Костинова А.М., Васильева Г.В., Тихонова И.А., Рыжов А.А., Благовидов Д.А., Костинов А.М.**  
Возрастные особенности иммунитета к вирусу кори у работников крупного больничного комплекса мегаполиса ..... 6, 701
- Костинова А.М. см. Костинов М.П.**
- Крапошина А.Ю. см. Собко Е.А.**
- Красовский С.А. см. Амелина Е.Л.**
- Красовский С.А. см. Кондратьева Е.И.**

- Красько О.В. см. Кондратьева Е.И.**  
**Крюков Е.В. см. Савушкина О.И.**  
**Кузубова Н.А. см. Титова О.Н.**  
**Куликов А.Ю., Макарова Е.И., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Матвеев Н.В., Ненашева Н.М., Федосенко С.В.**  
 Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата реслизумаб в лечении тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей .....1, 50
- Курбачева О.М. см. Куликов А.Ю.**  
**Лаврентьева Н.Е. см. Протасов А.Д.**  
**Лебедева Е.С. см. Титова О.Н.**  
**Леонова Е.И., Шмелев Е.И., Амансахедов Р.Б.**  
 Нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных ..... 5, 567
- Липатов И.С. см. Протасов А.Д.**  
**Ловачева О.В. см. Попова Л.А.**  
**Лобецкая А.П. см. Кадушкин А.Г.**  
**Макарова Е.И. см. Куликов А.Ю.**  
**Макрушина Н.И. см. Болотова Е.В.**  
**Мальцева А.Н. см. Собко Е.А.**  
**Мальцева Т.А. см. Пирогов А.Б.**  
**Матвеев Н.В. см. Куликов А.Ю.**  
**Мещенкова Н.В. см. Амелина Е.Л.**  
**Мовчан Л.В. см. Кадушкин А.Г.**  
**Мухина М.А. см. Амелина Е.Л.**  
**Ненашева Н.М. см. Куликов А.Ю.**  
**Никонова В.С. см. Кондратьева Е.И.**  
**Нильк Р.Я. см. Авдеев С.Н.**  
**Новоселова О.Г. см. Кондратьева Е.И.**  
**Новская Г.К. см. Кадушкин А.Г.**  
**Нуралиева Г.С. см. Со А.К.**  
**Орлов А.В. см. Амелина Е.Л.**  
**Панасюк В.К. см. Кадушкин А.Г.**  
**Пахомов Д.В. см. Костинов М.П.**  
**Перельман Н.Л., Колосов В.П.**  
 Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой .....6, 708
- Перельман Ю.М. см. Пирогов А.Б.**  
**Петраковская В.А. см. Авдеев С.Н.**  
**Петрова Н.В. см. Кондратьева Е.И.**  
**Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Гассан Д.А., Мальцева Т.А., Колосов В.П., Перельман Ю.М.**  
 Эффективность противовоспалительной терапии у больных тяжелой формой бронхиальной астмы с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей .....5, 576
- Поваляева Л.В. см. Бородулина Е.А.**  
**Поликутина О.М. см. Баздырев Е.Д.**  
**Полищук В.Б. см. Костинов М.П.**  
**Попова Л.А., Шергина Е.А., Ловачева О.В., Шабалина И.Ю., Багдасарян Т.Р., Сидорова Н.Ф.**  
 Изменения функционального статуса легких в ранний период эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных хроническим деструктивным туберкулезом .....3, 332
- Порханов В.А. см. Болотова Е.В.**  
**Преображенская Т.Н. см. Титова О.Н.**  
**Приходько А.Г. см. Пирогов А.Б.**  
**Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Корымасов Е.А., Штейнер М.Л., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Решетникова В.П., Лаврентьева Н.Е.**  
 Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой .....2, 193
- Райбова И.Н. см. Болотова Е.В.**  
**Решетникова В.П. см. Протасов А.Д.**  
**Руина О.В. см. Жукова О.В.**  
**Рыжов А.А. см. Костинов М.П.**  
**Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., Крюков Е.В., Зайцев А.А.**  
 Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа при идиопатическом легочном фиброзе .....3, 325
- Сидорова Н.Ф. см. Попова Л.А.**  
**Симонова О.И. см. Амелина Е.Л.**  
**Слепынина Ю.С. см. Баздырев Е.Д.**  
**Со А.К., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Гайнитдинова В.В., Чучалин А.Г.**  
 Предикторы неблагоприятного исхода при обострении хронической обструктивной болезни легких .....4, 446
- Со А.К., Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.**  
 Влияние адьювантного применения ацетазоламида с неинвазивной вентиляцией легких у больных с тяжелой обострением хронической обструктивной болезни легких .....2, 177
- Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Чубарова С.В., Мальцева А.Н.**  
 Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы .....1, 43
- Соловьева И.А. см. Собко Е.А.**  
**Степаненко Т.А. см. Амелина Е.Л.**  
**Суркова Е.А. см. Титова О.Н.**  
**Таганович А.Д. см. Кадушкин А.Г.**  
**Тазартукова А.Д.**  
 Нарушения дыхания во время сна у пациентов в остром периоде мозгового инсульта .....1, 69
- Тезиков Ю.В. см. Протасов А.Д.**  
**Тингаева В.Н. см. Бородулина Е.А.**  
**Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С.**  
 Противовоспалительный эффект экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели хронической обструктивной болезни легких .....6, 693
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Суркова Е.А., Преображенская Т.Н., Двораковская И.В.**  
 Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксического сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких .....2, 169
- Тихонова И.А. см. Костинов М.П.**  
**Фархутдинов Р.Р. см. Фархутдинов У.Р.**  
**Фархутдинов У.Р., Амирова Э.Ф., Фархутдинов Р.Р.**  
 Генерация активных форм кислорода и общий антиоксидантный статус крови при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией .....3, 307
- Федосенко С.В. см. Куликов А.Ю.**  
**Филатов Н.Н. см. Костинов М.П.**  
**Хромова Е.А. см. Костинов М.П.**  
**Чакова Н.Н. см. Кондратьева Е.И.**  
**Черногаева Г.Ю. см. Бородулина Е.А.**  
**Черняк А.В. см. Савушкина О.И.**  
**Чубарова С.В. см. Собко Е.А.**  
**Чучалин А.Г. см. Со А.К.**  
**Шабалина И.Ю. см. Попова Л.А.**  
**Шергина Е.А. см. Попова Л.А.**  
**Шерман В.Д. см. Амелина Е.Л.**  
**Шерман В.Д. см. Кондратьева Е.И.**  
**Шишло Л.М. см. Кадушкин А.Г.**  
**Шман Т.В. см. Кадушкин А.Г.**  
**Шмелев Е.И. см. Леонова Е.И.**

*Шмитько А.Д. см. Костинов М.П.*  
*Штейнер М.Л. см. Протасов А.Д.*  
*Шульженко Л.В. см. Болотова Е.В.*  
*Являнская В.В. см. Болотова Е.В.*

## Обзоры

*Абросимов В.Н.*

Бронхиальная астма и функциональные нарушения дыхания: синдром «бронхиальная астма-плюс» .....6, 722

*Авдеев С.Н.*

Обострение идиопатического легочного фиброза .....4, 469

*Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Кулбаисов А.М., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С.*

Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее .....1, 84

*Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденко К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В.*

Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации .....3, 341

*Авдеев С.Н., Трушенко Н.В.*

Возможности фиксированной комбинации индакатерола / гликопирроне в терапии хронической обструктивной болезни легких: обзор современных данных .....2, 224

*Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.*

*Амелина Е.Л. см. Шумкова Г.Л.*

*Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.*

*Благовидов Д.А., Машилов К.В., Костинов А.М.*

Иммунопрофилактика респираторных инфекций в комплексном лечении больных муковисцидозом .....6, 746

*Болотова Е.В., Являнская В.В., Дудникова А.В.*

Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль витамина D .....5, 613

*Будневский А.В. см. Жусина Ю.Г.*

*Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С.*

Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина .....3, 359

*Бутранова О.И. см. Зырянов С.К.*

*Визель А.А., Визель И.Ю.*

Эпоха двойной бронходилатации: первые прямые сравнения и метаанализы .....1, 96

*Визель И.Ю. см. Визель А.А.*

*Гудим А.Л. см. Постникова Л.Б.*

*Доровской И.А. см. Постникова Л.Б.*

*Дудникова А.В. см. Болотова Е.В.*

*Жуденко К.В. см. Авдеев С.Н.*

*Жусина Ю.Г., Будневский А.В., Феськова А.А., Овсянников Е.С.*

О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии .....6, 730

*Захарченко С.П. см. Третьяков А.Ю.*

*Зыков К.А., Рвачева А.В., Кобылянский В.И., Осипова Г.Л., Соколов Е.И.*

Хроническая обструктивная болезнь легких: моно-, двойная, тройная терапия .....2, 234

*Зырянов С.К., Бутранова О.И.*

Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения .....5, 584

*Изюмова Г.В. см. Авдеев С.Н.*

*Капустина В.А., Овчаренко С.И.*

Антибактериальная ингаляционная терапия тиамфеникола глицинат ацетилцистеинамом в пульмонологической практике .....4, 483

*Каширская Н.Ю. см. Шумкова Г.Л.*

*Кобылянский В.И. см. Зыков К.А.*

*Костинов А.М. см. Благовидов Д.А.*

*Костров В.А. см. Постникова Л.Б.*

*Котляров П.М., Лагуева И.Д., Сергеев Н.И., Солодкий В.А.*

Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких .....2, 217

*Красовский С.А. см. Шумкова Г.Л.*

*Кулбаисов А.М. см. Авдеев С.Н.*

*Курбачева О.М. см. Авдеев С.Н.*

*Лагуева И.Д. см. Котляров П.М.*

*Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.*

*Лещенко И.В.*

Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких .....5, 602

*Машилов К.В. см. Благовидов Д.А.*

*Ненашева Н.М. см. Авдеев С.Н.*

*Овсянников Е.С. см. Будневский А.В.*

*Овсянников Е.С. см. Жусина Ю.Г.*

*Овчаренко С.И. см. Капустина В.А.*

*Осипова Г.Л. см. Зыков К.А.*

*Петраковская В.А. см. Авдеев С.Н.*

*Попова Н.А. см. Постникова Л.Б.*

*Постникова Л.Б., Гудим А.Л., Костров В.А., Доровской И.А., Соодаева С.К., Попова Н.А.*

Диагностические возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с саркоидозом .....6, 736

*Рвачева А.В. см. Зыков К.А.*

*Свиштушкин В.М. см. Шумкова Г.Л.*

*Сергеев Н.И. см. Котляров П.М.*

*Синьков Э.В. см. Шумкова Г.Л.*

*Со А.К.*

Обострение как прогностически неблагоприятный фактор хронической обструктивной болезни легких .....1, 104

*Соколов Е.И. см. Зыков К.А.*

*Солодкий В.А. см. Котляров П.М.*

*Соодаева С.К. см. Постникова Л.Б.*

*Сычева М.Г.*

Физическая реабилитация больных хроническими респираторными заболеваниями: оптимальная организация при ограниченных ресурсах .....1, 110

*Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Третьякова В.А.*

Легочный амилоидоз .....1, 75

*Третьякова В.А. см. Третьяков А.Ю.*

*Трушенко Н.В. см. Авдеев С.Н.*

*Фассахов Р.С. см. Авдеев С.Н.*

*Феськова А.А. см. Жусина Ю.Г.*

*Шкатова Я.С. см. Будневский А.В.*

*Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свиштушкин В.М., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Синьков Э.В.*

Особенности заболеваний и методы лечения верхних дыхательных путей при муковисцидозе .....6, 754

*Являнская В.В. см. Болотова Е.В.*

## Лекции

*Аверьянов А.В. см. Карнаушкина М.А.*

*Жеребцов А.Д. см. Лещенко И.В.*

*Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н.*

Синдром уплотнения легочной ткани при оценке компьютерно-томографических изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз .....6, 715

*Лесняк В.Н. см. Карнаушкина М.А.*

*Лещенко И.В., Царькова С.А., Жеребцов А.Д.*

Актуальные вопросы дифференциальной диагностики острого кашля у детей и взрослых .....4, 461

*Царькова С.А. см. Лещенко И.В.*

### Заметки из практики

- Авдеев С.Н. см. Паршин В.Д.*  
*Арзамасцева С.В. см. Фатенков О.В.*  
*Ариэль Б.М. см. Ковальский Г.Б.*  
*Бородулина Е.А. см. Фатенков О.В.*  
*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) .....4, 490
- Волчков В.А. см. Ковальский Г.Б.*  
*Данилова И.А. см. Ковальский Г.Б.*  
*Дегтярева С.А. см. Владимирова Е.Б.*  
*Дмитриева Л.И. см. Владимирова Е.Б.*  
*Евгущенко Г.В. см. Владимирова Е.Б.*  
*Зайцева А.С. см. Владимирова Е.Б.*  
*Кардангушева А.М., Сабанчиева Х.А.*  
 Идиопатический легочный фиброз: возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностическом поиске .....5, 622
- Ковальский Г.Б., Ариэль Б.М., Волчков В.А., Данилова И.А., Поливец А.Г.*  
 К вопросу дифференциальной диагностики ANCA-позитивного генерализованного саркоидоза и ANCA-ассоциированного полиангиита .....4, 496
- Лебедин Ю.С. см. Самсонова М.В.*  
*Лепеха Л.Н. см. Владимирова Е.Б.*  
*Михайличенко К.Ю. см. Самсонова М.В.*  
*Паршин А.В. см. Паршин В.Д.*  
*Паршин В.Д., Авдеев С.Н., Русаков М.А., Титов В.А., Паршин А.В.*  
 Хирургическое лечение больной с трахеомалиацией и экспираторным стенозом трахеи .....5, 626
- Поливанова А.Э. см. Самсонова М.В.*  
*Поливец А.Г. см. Ковальский Г.Б.*  
*Рубаненко О.А. см. Фатенков О.В.*  
*Русаков М.А. см. Паршин В.Д.*  
*Сабанчиева Х.А. см. Кардангушева А.М.*  
*Самсонова М.В., Черняев А.Л., Лебедин Ю.С., Михайличенко К.Ю., Поливанова А.Э.*  
 Мукормикоз легких .....2, 243
- Светлова Г.Н. см. Фатенков О.В.*  
*Степанян И.Э. см. Владимирова Е.Б.*  
*Титов В.А. см. Паршин В.Д.*  
*Фатенков О.В., Бородулина Е.А., Рубаненко О.А., Светлова Г.Н., Арзамасцева С.В.*  
 Диагностика туберкулеза легких в условиях пульмонологического отделения стационара .....6, 762
- Черняев А.Л. см. Самсонова М.В.*  
*Шмелев Е.И. см. Владимирова Е.Б.*

### Ретроспектива

- Дворецкий Л.И.*  
 О легочном заболевании Ф.М.Достоевского. Часть 1-я .....1, 118

*Дворецкий Л.И.*

- О легочном заболевании Ф.М.Достоевского. Часть 2-я .....2, 248

### Новое о лекарственных препаратах

- Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Визель А.А., Емельянов А.В., Жестков А.В., Зыков К.А., Кузубова Н.А., Прозорова Г.Г., ЧернякБ.А., Шапорова Н.Л., Шмелев Е.И.*  
 Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества .....3, 368
- Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.*  
*Архипов В.В. см. Авдеев С.Н.*  
*Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.*  
*Визель А.А. см. Авдеев С.Н.*  
*Емельянов А.В. см. Авдеев С.Н.*  
*Жестков А.В. см. Авдеев С.Н.*  
*Зыков К.А. см. Авдеев С.Н.*  
*Кузубова Н.А. см. Авдеев С.Н.*  
*Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.*  
*Овчаренко С.И. см. Авдеев С.Н.*  
*Прозорова Г.Г. см. Авдеев С.Н.*  
*Синопальников А.И. см. Авдеев С.Н.*  
*ЧернякБ.А. см. Авдеев С.Н.*  
*Шапорова Н.Л. см. Авдеев С.Н.*  
*Шмелев Е.И. см. Авдеев С.Н.*

### Хроника. Информация

- XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: время инноваций .....5, 632
- Биозтика: современные проблемы и перспективы .....5, 635
- Убайдуллаев А.М. см. Убайдуллаев С.А.*  
*Убайдуллаев С.А., Убайдуллаев А.М.*  
 Пульмонологическая служба в Узбекистане .....6, 767
- Чучалин А.Г.*  
 Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (13 декабря 2017 г.) .....4, 503

### Некролог

- Памяти Лидии Дмитриевны Сидоровой .....1, 123

### Юбилей

- Надежда Павловна Княжеская. К 60-летию со дня рождения .....5, 639
- Наталья Григорьевна Астафьева. К 75-летию со дня рождения .....3, 381
- Петр Михайлович Котляров. К 75-летию со дня рождения .....5, 637
- Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология» в 2017 г. ....1, 124