



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вышел в свет 3-й номер журнала «Пульмонология» за 2019 год.

В передовой статье *Г.Л.Игнатовой и соавт.* «Особенности течения и частота ремиссии атопической бронхиальной астмы у взрослых пациентов в Челябинске» обсуждается практически неосвещенный в отечественной литературе вопрос о ремиссии бронхиальной астмы (БА) у взрослых. Под ремиссией БА понимается ситуация, когда клиническая ремиссия БА продолжительностью не менее 1 года наблюдается без применения ингаляционных глюкокортикостероидов и короткодействующих β_2 -агонистов. По данным ретроспективного анализа амбулаторных карт определены факторы, ассоциированные с наступлением ремиссии БА. Сделан вывод о том, что прогноз вероятности ремиссии БА и знание условий, при которых она развивается, значительно расширят представление о БА, способствуя повышению не только уверенности врачей в успехе терапии, но и приверженности пациентов предложенному лечению.

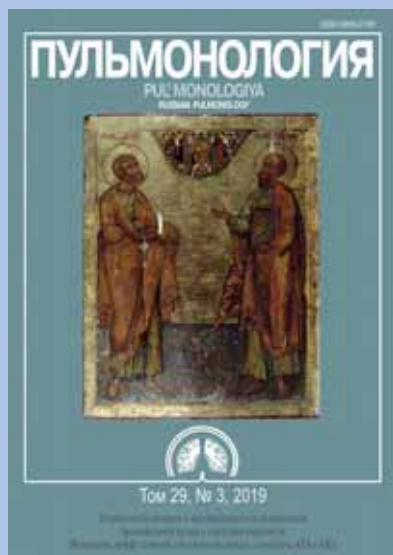
В данном номере журнала опубликована завершающая часть обновленных технических стандартов Американского торакального и Европейского респираторного обществ «Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха». В документе содержатся требования к состоянию пациента при измерении, процедуре дыхательного маневра, интервалу между измерениями, анализу результатов, представлению результатов и контролю качества при использовании как классических анализаторов, так и анализаторов быстрого реагирования, а также технические стандарты по сбору образцов.

Актуальность изучения методов терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) связана с высокой частотой заболеваемости и значительным числом пациентов, входящих в группы риска по развитию тяжелого течения ОРВИ. В многоцентровом исследовании *Е.П.Сельковой и соавт.* «Лечение острых респираторных вирусных инфекций у взрослых: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования» изучалась эффективность препарата Эргоферон у взрослых пациентов с ОРВИ умеренной степени тяжести. По результатам исследования показана клинически значимая эффективность и безопасность применения Эргоферона, что выражалось в более быстрой нормализации температуры тела и отсутствии нежелательных реакций у пациентов основной группы. Оптимальный эффект отмечен при начале терапии в первый день болезни. Диагностика туберкулеза на этапе первичного звена медицинской помощи является важной клинической задачей. В работе *Е.А.Бородулиной и соавт.* «Новые возможности диагностики туберкулеза в пульмонологическом отделении стационара» проведено сравнение эффективности стандартных методов лабораторной диагностики и молекулярно-генетических методов (МГМ) выявления туберкулеза. Показано, что при диагностике туберкулеза наиболее эффективными оказались бактериологическое исследование и метод полимеразной цепной реакции *GeneXpert MTB / RIF*. По результатам исследования рекомендовано включение МГМ в диагностический минимум при туберкулезе.

В интервью с вице-президентом Комитета по биоэтике ЮНЕСКО при МИД России *А.Г.Чучалиным*, проведенном по итогам состоявшейся в Москве конференции по биоэтике «Этические вызовы XXI века», обсуждаются важнейшие проблемы преподавания медицинской деонтологии и биоэтики в российских вузах, этические вопросы медицинской помощи в эпоху цифровых технологий, проблемы развития искусственного интеллекта и внедрения в практику методов генетического редактирования. Статья «Академик РАН А.Г.Чучалин: биоэтика — новая веха в развитии медицинского сообщества нашей страны» представляет интерес для для специалистов любого профиля.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Апостолы Петр и Павел. 1603–1610 г.
Пермская государственная картинная галерея

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

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

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

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

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

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

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

Подписано в печать 8.08.2019
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

- Игнатова Г.Л., Жорина Ю.В., Абрамовских О.С., Жеребцова И.А.**
Особенности течения и частота ремиссии атопической бронхиальной астмы у взрослых пациентов в Челябинске263

Клинические рекомендации

- Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 2-я)269

Оригинальные исследования

- Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Яцышина С.Б., Елькина М.А., Юданова Т.А.**
Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью293
- Селькова Е.П., Костинов М.П., Барт Б.Я., Аверьянов А.В., Петров Д.В.**
Лечение острых респираторных вирусных инфекций у взрослых: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования302
- Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Синьков Э.В., Красовский С.А., Афанасьева М.В., Поликарпова С.В., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А.**
Хронический риносинусит у взрослых больных муковисцидозом: клинические проявления и подходы к лечению311
- Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Инькова А.Т., Поваляева Л.В.**
Новые возможности диагностики туберкулеза в пульмонологическом отделении стационара321

Лекции

- Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Михайлова Ю.В., Передельская М.Ю.**
Рекомендации по оказанию медицинской помощи при отказе от табакокурения пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и бронхообструктивными нарушениями327

Обзоры

- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Миравитлс М.**
Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких334
- Лещенко И.В.**
Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике346
- Синопальников А.И., Тюрин И.Е., Швайко С.Н., Шейх Ж.В., Морозова Л.В., Смирнов И.П.**
Эмболия легочной артерии полиметилметакрилатом (костным цементом) при проведении чрескожной вертебропластики (обзор литературы и описание клинических случаев)353

Заметки из практики

- Балионис О.И., Трушенко Н.В., Ларченко Ю.А., Сухорукова А.Г.**
Синдром желтых ногтей как редкая причина плеврального выпота360

Новое о лекарственных препаратах

- Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Куделя Л.М., Кондрашова Н.М., Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Наумова И.В., Шкуратов А.Г.**
Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток)365

Хроника. Информация

- Академик РАН А.Г.Чучалин: биоэтика — новая веха в развитии медицинского сообщества нашей страны375

Юбилей

- Шамиль Зарифович Загидуллин. К 75-летию со дня рождения379

Contents

Editorial

- Ignatova G.L., Zhorina Yu.V., Abramovskikh O.S., Zhrebtsova I.A.*
Clinical course and remission rate in adult patients with atopic asthma in Chelyabinsk . . .263

Clinical guidelines

- Measurement of Single-Breath Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society (part 2)269

Original studies

- Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Yatsyshina S.B., El'kina M.A., Yudanov T.A.*
Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure293

- Sel'kova E.P., Kostinov M.P., Bart B.Ya., Aver'yanov A.V., Petrov D.V.*
Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in adult patients with acute respiratory viral infection302

- Shumkova G.L., Amelina E.L., Svistushkin V.M., Sin'kov E.V., Krasovskiy S.A., Afanas'yeva M.V., Polikarpova S.V., Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A.*
Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis: clinical manifestation and therapeutic approaches311

- Borodulina E.A., Borodulin B.E., In'kova A.T., Vdoushkina E.S., Povalyayeva L.V.*
New possibilities to diagnose pulmonary tuberculosis at a pulmonology in patient department321

Lectures

- Sakharova G.M., Antonov N.S., Mikhaylova Yu.V., Peredel'skaya M.Yu.*
Guideline on medical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease and other lung obstructive diseases during tobacco smoking withdrawal327

Reviews

- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Miravits M.*
Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease334

- Leshchenko I.V.*
Asthma control: actual problems and solutions in real clinical practice346

- Sinopal'nikov A.I., Tyurin I.E., Shvayko S.N., Sheykh Zh.V., Morozova L.V., Smirnov I.P.*
Pulmonary embolism with polymethyl methacrylate (bone cement) after percutaneous vertebroplasty (a review of literature and case reports)353

Notes

- Balionis O.I., Trushenko N.V., Larchenko Yu.A., Sukhorukova A.G.*
Yellow nail syndrome as a rare reason for pleural effusion360

Drug news

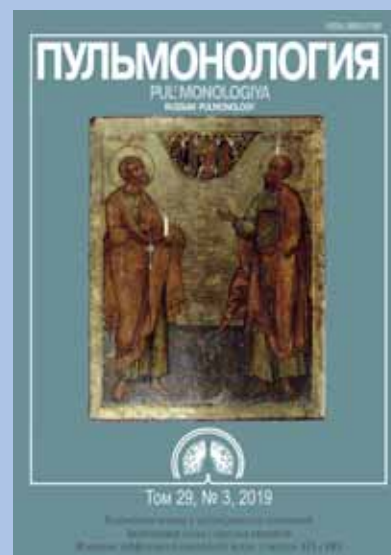
- Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kudelya L.M., Kondrashova N.M., Sukhanova G.I., Kinyaykin M.F., Naumova I.V., Shkuratov A.G.*
Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok.365

Chronicle. Information

- Academician Alexander G. Chuchalin: bioethics is a novel landmark in the development of medical community in Russia375

Obituary

- Shamil' Z. Zagidullin. To the 75th birthday379



The Apostles Peter and Paul, 1603–1610.
Perm' State Art 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

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

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

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

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

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

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

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

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

Члены редакционной коллегии

Авдеев Сергей Николаевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН,

зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

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

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

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

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

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

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

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

Editorial Members

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содаева 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)

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)

Редакционный совет

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)

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

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

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

Marc 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)

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

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

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

Editorial Council

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Особенности течения и частота ремиссии atopической бронхиальной астмы у взрослых пациентов в Челябинске

Г.Л.Игнатова¹, Ю.В.Жорина¹, О.С.Абрамовских¹, И.А.Жеребцова²

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

2 – Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 6»: 454017, Челябинск, ул. Румянцева, 28А

Информация об авторах

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 908-20-71; e-mail: iglign@mail.ru

Жорина Юлия Владимировна — аспирант кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 868-74-01; e-mail: juliamart24@mail.ru

Абрамовских Ольга Сергеевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 232-74-77; e-mail: abramoschel@mail.ru

Жеребцова Ирина Александровна — врач аллерголог-иммунолог Муниципального автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 6», главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог города Челябинска; тел.: (351) 725-25-00; e-mail: iazall@mail.ru

Резюме

Данные о ремиссии бронхиальной астмы (БА) у взрослых в мире ограничены, а в Российской Федерации не представлены. В отечественной литературе отсутствует информация о частоте, временных критериях и факторах, способствующих наступлению этого периода заболевания. **Целью** исследования явилось определение особенностей течения и частоты ремиссии у взрослых пациентов с atopической БА (АБА) в Челябинске. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов ($n = 313$; возраст — 18–70 лет) с АБА. Наблюдение проводилось в 1992–2018 гг. Медиана продолжительности наблюдения составила 8 [5; 15] лет. Второй этап включал телефонное анкетирование и проведение теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ) 181 (58 %) больного. Клиническая ремиссия БА продолжительностью ≥ 1 года определялась при отсутствии симптомов без применения ингаляционных глюкокортикостероидов и короткодействующих β_2 -агонистов. **Результаты.** Медиана возраста начала АБА у мужчин составила 14,5 [8; 22] года, у женщин — 28 [24; 36] лет ($p < 0,001$). Установлена 5-летняя разница между возрастом начала симптомов БА (22 года) и возрастом постановки диагноза (27 лет). Выявлено, что степень тяжести БА зависит от пола — у мужчин чаще отмечается легкое течение по сравнению с женщинами ($p = 0,008$). Сочетание аллергического ринита с БА отмечено в 78 % случаев. Доля лиц с пыльцевой аллергией составила 72 %. В развитии сезонной аллергии основными значимыми причинами (51 %) стали аллергены пыльники деревьев. Различные варианты сочетания реакции к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам (полисенситизация) выявлены у 80 % пациентов. Клиническая ремиссия у взрослых лиц с АБА определена в 22,7 % случаев, зависимость от пола пациента и возраста начала симптомов заболевания не выявлена. Медиана возраста в группе ремиссии была на 7 лет меньше и составила 33 [28; 39,5] года vs 40 [29; 51] лет ($p = 0,015$). Определены факторы, ассоциированные с ремиссией, — нормальное значение индекса массы тела (23 [21; 24] кг / м² vs 25 [22; 29] кг / м²; $p = 0,007$), проведение элиминационных мероприятий ($p < 0,001$) и аллерген-специфической иммунотерапии ($p < 0,001$). **Заключение.** Прогноз вероятности ремиссии БА и знание условий, при которых она развивается, значительно дополнит представление о БА, повысит не только уверенность врачей в успехе терапии, но и приверженность пациентов предложенному лечению.

Ключевые слова: бронхиальная астма у взрослых, ремиссия, atopия.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Жорина Ю.В., Абрамовских О.С., Жеребцова И.А. Особенности течения и частота ремиссии atopической бронхиальной астмы у взрослых пациентов в Челябинске. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 263–268. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-263-268

Clinical course and remission rate in adult patients with atopical asthma in Chelyabinsk

Galina L. Ignatova¹, Yuliya V. Zhorina¹, Ol'ga S. Abramovskikh¹, Irina A. Zhrebtsova²

1 – South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia;

2 – Chelyabinsk City Teaching Hospital No.6: ul. Rumyantseva 28 A, Chelyabinsk, 454017, Russia

Author information

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Ural Federal District; tel.: (351) 908-20-71; e-mail: iglign@mail.ru

Yuliya V. Zhorina, PhD Student, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 868-74-01; e-mail: juliamart24@mail.ru

Ol'ga S. Abramovskikh, Doctor of Medicine, Professor, Department of Microbiology, Virusology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 232-74-77; e-mail: abramoschel@mail.ru

Irina A. Zhrebtsova, allergist and immunologist, Chelyabinsk City Teaching Hospital No.6; tel.: (351) 725-25-00; e-mail: iazall@mail.ru

Abstract

Data on asthma remission in adults are scarce worldwide and have not been searched in Russian Federation. **The aim** of the study was to describe clinical course and remission rate in adult patients with atopical asthma in Chelyabinsk. **Methods.** A retrospective analysis of 313 outpatient records of patients with atopical asthma aged 18 to 70 years was carried out. The patients were followed from 1992 to 2018. The median duration of the follow-

up was 8 (5; 15) years. Then, the patients were surveyed by phone. Asthma Control Test (ACT) was used in 181 (58%) of 313 respondents. Clinical remission of asthma was determined as being symptom-free with no need in inhaled corticosteroids (ICSs) and short-acting β_2 -agonists (SABAs) during ≥ 1 year. **Results.** The median age of asthma onset was 14.5 (8; 2) years in males and 28 (24; 36) years in females ($p < 0.001$). The diagnosis was made 5 years after the onset of symptoms. Asthma severity was related to gender: mild asthma was seen more often in males compared to females ($p = 0.008$). Allergic rhinitis and asthma comorbidity was found in 78% of patients. The proportion of patients sensitized to pollen was 72%; tree pollen allergens were the main cause of seasonal allergy (in 51% of patients). Different combinations of sensitization to indoor, animal, and pollen allergens (polysensitization) were detected in 80% of patients. Clinical remission of atopic bronchial asthma was determined in 22.7% of cases. Asthma remission was not related to the patient's gender or age of symptom onset. The median age of the remission group patients was 33 (28; 39.5) years vs 40 (29; 51) years in patients without remission ($p = 0.015$). Asthma remission was associated with normal body mass index (23 (21; 24) kg / m² vs 25 (22; 29) kg / m² ($p = 0.007$); allergen elimination ($p < 0.001$) and allergen-specific immunotherapy ($p < 0.001$). **Conclusion.** Predicting the probability of asthma remission and identifying conditions required to achieve the remission could improve our knowledge about asthma natural course and could increase treatment efficacy and adherence of patients to the treatment.

Key words: bronchial asthma, adults, remission, atopy.

For citation: Ignatova G.L., Zhorina Yu.V., Abramovskikh O.S., Zharebtsova I.A. Clinical course and remission rate in adult patients with atopic asthma in Chelyabinsk. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 263–268 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-263-268

Бронхиальная астма (БА) относится к одному из самых часто встречающихся хронических заболеваний органов дыхательной системы человека во всех возрастных группах. По данным проведенных эпидемиологических исследований в Российской Федерации (РФ), распространенность БА у взрослых составляет около 7 % [1], а у детей и подростков — около 10 % [2].

В течении БА выделяются периоды ремиссии, хронического течения (определяется уровнем контроля) и обострения. Клиническая ремиссия БА определяется как отсутствие симптомов без применения медикаментозной терапии и нормальная функция легких. Однако среди таких пациентов отмечены случаи сохранения воспаления в дыхательных путях [3]. Состояние ремиссии не идентично выздоровлению, т. к. сохраняется риск обострения, и вопрос о необходимости продолжения терапии таким пациентам остается нерешенным [3].

В отличие от заболеваний, при которых ремиссия часто обсуждается и имеет четкие критерии (например, ревматоидный артрит), для БА чаще применяется термин «контроль над симптомами». При этом течение БА обозначается как частично контролируемое или контролируемое, если ослабление или исчезновение симптомов происходит на фоне базисной терапии [4].

Применяемые на сегодняшний день лекарственные препараты позволяют осуществлять контроль над симптомами БА. После отмены базисной терапии признаки болезни чаще всего возвращаются, поэтому ее необходимо назначать на неопределенно продолжительное время. Прекращение поддерживающей терапии возможно, если контроль над БА сохраняется при минимальной дозе препарата, контролирующего течение заболевания и отсутствии рецидива симптомов в течение 1 года [4]. Несмотря на достижения в лечении и контроле над БА, частота ремиссии у пациентов за последние годы не стала выше [5].

Данные о ремиссии БА у взрослых в мире ограничены, а в РФ не представлены. В отечественной литературе отсутствует информация о частоте, временных критериях и факторах, способствующих наступлению этого периода течения заболевания. По данным проведенного в Италии проспективного исследования с участием взрослых пациентов (21–

47 лет) ремиссия БА после 10 лет течения заболевания установлена в 29,7 % случаев [5]. По данным систематического обзора по 5-летнему прогнозу впервые начавшейся БА во взрослом возрасте определено, что ремиссия наступила менее чем у 5 % пациентов [6].

В исследовании [7] ($n = 160$), проведенном в 2006–2013 гг., доля пациентов с впервые установленной во взрослом возрасте БА, не применявших препараты и не имевших симптомов в течение 2 лет, составила 11,3 %.

При изучении прогноза БА в разных странах получены противоречивые данные. В исследовании [8] обнаружено, что ремиссия БА наблюдается чаще у мужчин с более мягкими симптомами, с меньшим спектром сенсibilизации, степенью гиперреактивности и отсутствием сопутствующих аллергических заболеваний. В исследовании [9] ассоциации ремиссии БА с эпидемиологическими и функциональными факторами (пол, социальный и экономический статус, отношение к курению, семейная история атопии, история нарушенного дыхания, вариабельность пикфлоуметрии, активность в тактике ведения БА, частота острых респираторных заболеваний — вирусных и бактериальных) не выявлено.

Прогноз вероятности ремиссии БА и знание условий, при которых она развивается, приблизит к более полному представлению о БА, повысит уверенность врачей в успехе терапии, приверженность пациентов предложенному лечению.

Целью исследования явилось определение особенностей течения и частоты ремиссии у взрослых пациентов с атопической БА (АБА) в Челябинске.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились результаты ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов ($n = 313$: мужчин — 160 (51 %), женщин — 153 (49 %); средний возраст — 37 [29–49] лет (от 18 до 70 лет)) с АБА. Наблюдение проводилось в 1992–2018 гг. (медиана продолжительности наблюдения — 8 [5; 15] лет) на базе аллергологического кабинета Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая поликлиника № 7» (Челябинск). Диагноз заболевания устанавливался (подтверждался) врачом аллергологом-им-

мунологом на основании данных клинического, лабораторного, инструментального методов исследования и кожных аллергических проб в соответствии с критериями программных документов по диагностике, лечению и профилактике БА [3].

Следующий этап заключался в телефонном анкетировании и проведении теста по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ). Связь удалось установить со 181 (58 %) из 313 респондентов. Критериями включения пациентов в исследование являлись диагноз АБА легкой или средней степени тяжести; возраст от 18 до 70 лет; подтвержденная сенсibilизация к неинфекционным аллергенам; период наблюдения ≥ 3 лет; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения – сочетание БА и хронической обструктивной болезни легких, силикоз, туберкулез, саркоидоз, бронхоэктатическая болезнь, операции на легких.

В рамках клинического исследования проводились детализация жалоб, сбор аллергологического анамнеза; контроль над заболеванием оценивался по шкалам АСТ и Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* (GINA), 2016). Клиническая ремиссия БА определялась при отсутствии симптомов без применения ингаляционных глюкокортикостероидов и короткодействующих β_2 -агонистов продолжительностью ≥ 1 года.

Данные обрабатывались с помощью компьютерной программы *SPSS Statistica 17.0*. Анализ вариационных рядов проводился методами описательной статистики. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами, для количественных переменных определялись медиана и интерквартильный интервал [25; 75 %]. Анализ вида распределения количественных данных проводился с использованием критерия Шапиро–Уилка. При сравнении 2 выборочных средних в независимых группах использовался критерий Манна–Уитни. Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот качественных признаков в 2 независимых выборках применялись таблицы сопряженности 2×2 и критерий χ^2 при уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении возраста начала АБА установлено, что он различается по полу и составляет у мужчин 15 [8–22] лет, у женщин – 28 [24–36] лет, различие статистически значимое ($p < 0,001$).

Для всех пациентов обнаружена разница 5 лет между возрастом начала симптомов в 22 [14–33] года и возрастом постановки диагноза в 27 [17–36] лет. Стаж заболевания составил 13 [6–20] лет.

Доля курящих составила 26 %, из них $\frac{1}{2}$ пациентов за период наблюдения отказались от курения.

Легкая степень АБА отмечена у 254 (81 %), средняя – у 59 (19 %) пациентов. Выявлены различия по степени тяжести БА в зависимости от пола: у мужчин чаще наблюдалось легкое течение в сравнении с женщинами ($p = 0,008$).

По данным аллергологического анамнеза у 78 % пациентов установлено сочетание БА с аллергическим ринитом. Наличие родственников первой (отец, мать, брат, сестра, дети) и второй (дедушка, бабушка, дядя, тетя) линии родства с atopическими заболеваниями (БА, аллергический ринит, atopический дерматит) определено в 46 % случаев.

Доля пациентов с пищевой аллергией составила 38 %, у 33 % из них отмечен оральный аллергический синдром (орехи, фрукты, овощи, специи, мед), у 5 % – реакция со стороны дыхательной системы (ринит, удушье) при употреблении рыбы, морепродуктов, при контакте с мукой. У 21 % пациентов выявлена лекарственная аллергия. Наиболее часто отмечены реакции на антибактериальные препараты (пенициллинового ряда, эритромицин, сульфонил-амиды), местные анестетики (лидокаин, новокаин), нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, анальгин) и вакцины.

При определении спектра сенсibilизации у больных АБА, проживающих в Челябинске, отмечено, что 77 % пациентов имели бытовую аллергию. Выявлено, что наиболее распространенными причинно-значимыми аллергенами являются домашняя пыль (39 %), библиотечная пыль (42 %), клещ домашней пыли (21 %), птичье перо, которым набиваются подушки (10 %). Доля пациентов с эпидермальной аллергией составила 34 % (к эпителию кошки – 13 %, эпителию собаки – 4 %, перхоти лошади – 16 %). На момент обращения к аллергологу 55 % пациентов содержали животных (кошка – у 31 %, собака – у 12 %, кролик, хомяк, шиншилла, аквариум, попугай – у 12 %). В период наблюдения у 44 % больных с подтвержденной аллергией (владельцев домашних животных), проводились элиминационные мероприятия.

Доля пациентов с пылевой аллергией составила 72 %; у 51 % из них причинно-значимыми в развитии сезонной аллергии стали аллергены пыльцы деревьев, у 42 % – аллергены пыльцы сложноцветных трав, у 35 % – аллергены злаковых трав. Сочетание видов пылевой аллергии (деревья + злаковые + сложноцветные травы) обнаружилось у 18 %, деревья + сложноцветные травы – у 11 %, деревья + злаковые травы – у 7 %, злаковые + сложноцветные травы – у 5 % пациентов. У 80 % больных АБА выявлены различные варианты сочетания реакции к бытовым, эпидермальным и пылевым аллергенам (полисенсibilизация).

Распределение пациентов по степени контроля представлено на рис. 1.

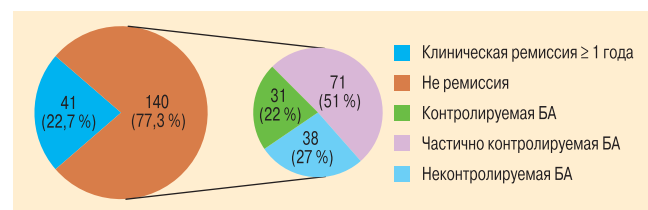


Рис. 1. Распределение пациентов по степени контроля
Примечание: БА – бронхиальная астма.

Figure 1. Patients' distribution according to asthma control

Медиана возраста в группе ремиссии была на 7 лет меньше и составила 33 года [28; 39,5] vs 40 [29; 51] лет ($p = 0,015$). Различий между частотой ремиссии и полом пациентов не выявлено. Частота наступления ремиссии в группах пациентов по возрасту начала симптомов до или после 18 лет статистически не различалась. Определены факторы, ассоциированные с ремиссией АБА у взрослых пациентов, — нормальный индекс массы тела ($23 \text{ кг} / \text{м}^2$ [21; 24] vs $25 \text{ кг} / \text{м}^2$ [22; 29]; $p = 0,007$), проведение элиминационных мероприятий ($p < 0,001$) и аллерген-специфической иммунотерапии ($p < 0,001$) (см. таблицу).

Существенных различий среди пациентов с ремиссией и без ремиссии заболевания по другим клиничко-анамнестическим факторам (пол, возраст начала симптомов, длительность заболевания, отягощенный семейный анамнез, сочетание с сезонным или круглогодичным ринитом, отношение к курению) не выявлено.

При проведении анализа объема лечения, который получали пациенты в текущем году в реальной

клинической практике (рис. 2), показано, что доля пациентов, принимающих базисную терапию, составила 50 %; из них монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) получали 9 %, комбинированную терапию иГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) — 39 %, антилейкотриеновый препарат — 2 % больных. Установлено, что 29 % пациентов не принимают базисную терапию, только короткодействующие β_2 -агонисты по потребности. Не принимали лекарственные препараты для лечения БА 21 % больных.

Продолжительность применения препаратов базисной терапии в течение 1 года представлена на рис. 3.

Аллерген-специфическую иммунотерапию получили 24 (13 %) пациента — 12 больных в группе с ремиссией БА (средняя продолжительность — 2,8 года) и 12 пациентов — в группе без ремиссии (средняя продолжительность — 2,5 года).

Известно, что большинство пациентов, страдающих АБА, сенсibilизированы к комбинации аллер-

Таблица
Персональные и клинические факторы, ассоциированные с ремиссией у взрослых пациентов
с атопической бронхиальной астмой; n (%)
Table
Individual and clinical factors associated with atopic asthma remission in adult patients; n (%)

Клиничко-анемнестическая характеристика пациентов	Пациенты с ремиссией БА $n = 41$	Пациенты без ремиссии БА $n = 140$	Уровень значимости p
Пол:			
• мужской	24 (58)	70 (50)	0,336
• женский	17 (42)	70 (50)	
Возраст пациентов на момент исследования, годы; <i>Me</i> [Q1; Q3]	33 [28; 39,5]	40 [29; 51]	0,015
Начало БА:			
• до 18 лет	16 (39)	61 (44)	0,72
• после 18 лет	25 (61)	79 (66)	
Возраст, годы; <i>Me</i> [Q1; Q3]:			
• начала симптомов БА	22 [13; 28]	25 [12; 33]	0,497
• постановки диагноза БА	23 [18,5; 30,5]	28 [18; 35]	0,122
Продолжительность заболевания, годы; <i>Me</i> [Q1; Q3]:	11 [6; 15,5]	12 [6; 20]	0,383
Степень тяжести БА:			
• легкая	37 (90)	110 (79)	0,113
• средняя	4 (10)	30 (21)	
Сезонный аллергический ринит	24 (58)	90 (66)	0,353
Круглогодичный аллергический ринит	31 (76)	110 (79)	0,688
Бытовая аллергия	29 (71)	107 (76)	0,458
Эпидермальная аллергия	16 (39)	45 (32)	0,412
Растительная аллергия	25 (61)	109 (78)	0,042
Аллергия в семейном анамнезе	18 (44)	68 (48)	0,722
Наличие животного в доме:			
• кошка	15 (36)	47 (33)	0,852
• собака	3 (7)	13 (9)	0,77
Элиминационные мероприятия	30 (73)	43 (30)	< 0,001
Индекс массы тела, $\text{кг} / \text{м}^2$; <i>Me</i> [Q1; Q3]	23 [21; 24]	25 [22; 29]	0,007
Курение в настоящее время	4 (10)	19 (13)	0,605
Лечение сопутствующего аллергического ринита	25 (61)	90 (64)	0,715
Аллерген-специфическая иммунотерапия	12 (29)	12 (9)	< 0,001

Примечание: БА — бронхиальная астма.

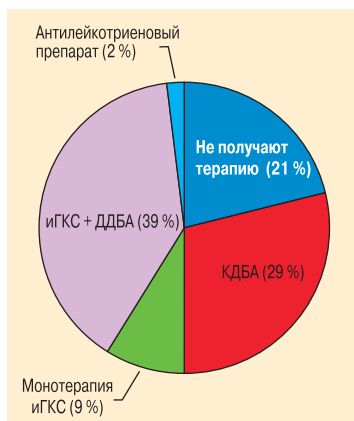


Рис. 2. Распределение пациентов по объему получаемой терапии
Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты.
Figure 2. Patients' distribution according to asthma therapy

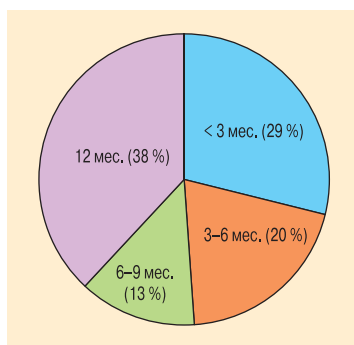


Рис. 3. Регулярность применения терапии в течение 1 года
Figure 3. Regular use of therapy for a year

генов (бытовым, пылевым и эпидермальным) [10], что согласуется с результатами исследования. Особенностью бытовой аллергии при АБА для жителей Челябинска является высокая частота реакции на библиотечную пыль. Впервые изучен спектр пылевой сенсibilизации у жителей Челябинска и показано преобладание пыцы деревьев как причины развития сезонной АБА.

Аллергены домашних животных, прежде всего кошек и собак, являются частой причиной сенсibilизации при АБА [10]. Следует отметить, что помимо положительных кожных проб со стандартными эпидермальными аллергенами, выявлена высокая частота положительных проб на шерсть и эпителий собственного домашнего животного. При этом у 1/2 пациентов с эпидермальной аллергией, у которых содержался домашний питомец, проведены элиминационные мероприятия.

По обобщенным данным, распространенность лекарственной аллергии в некоторых странах составляет около 7 % [11]. По данным проведенного исследования, указание в анамнезе на наличие лекарственной аллергии составило в ≥ 3 раза большие значения, что, вероятно, связано с atopическим заболеванием, а также с ограничением в проведении ретроспективной оценки в некоторых случаях (являлись ли описанные реакции лекарственной аллергией или побочными эффектами действия препаратов).

Выявленная частота ремиссии продолжительностью ≥ 1 года у взрослых пациентов с АБА, проживающих в Челябинске, согласуется с данными зарубежных исследований, в которых она определялась на уровне от 5 до 29,7 % [5–7]. Возможными факторами, которые способствовали развитию

ремиссии, стали элиминационные мероприятия в соответствии со спектром сенсibilизации, диспансерное наблюдение врачом-специалистом, проведение обучающих программ (школа БА), регулярная базисная терапия, основанная на контроле над симптомами и минимизации будущих рисков, своевременное лечение аллергического ринита и сопутствующих заболеваний, нормальный индекс массы тела, проведение аллерген-специфической терапии.

Заключение

Влияние персональных, средовых факторов и лечебной тактики на развитие ремиссии БА требует дальнейшего изучения. Предполагается, что при определении условий, способствующих наступлению ремиссии, возможно лучше понять механизмы течения БА и наметить новые пути лечения и профилактики этого заболевания. Длительно существующая ремиссия может стать следующей терапевтической целью в ведении БА [3].

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
2. Чучалин А.Г., ред. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М.: Первая Образцовая типография; 2012.
3. Upham J.W., James A.L. Remission of asthma: The next therapeutic frontier? *Pharmacol. Ther.* 2011; 130 (1): 38–45. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.002.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2016. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-Appendix-2016-final.pdf> [Accessed: September 19, 2018].
5. Pesce G., Locatelli F., Cerveri I. et al. Seventy years of asthma in Italy: age, period and cohort effects on incidence and remission of self-reported asthma from 1940 to 2010. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0138570. DOI: 10.1371/journal.pone.0138570.
6. Tiomisto L.E., Ilmarinen P., Kankaanranta H. Prognosis of new-onset asthma diagnosed in adult age. *Respir. Med.* 2015; 109 (8): 944–954. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.001.
7. Sozener Z.Ç., Aydın Ö., Mungan D., Misirligil Z. Prognosis of adult asthma: a 7-year follow-up study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114 (5): 370–373. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.010.
8. Sears M.R. Predicting asthma outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (4): 829–836. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.048.
9. Javed A., Yoo K.H., Agarwal K. et al. Characteristics of children with asthma who achieved remission of asthma. *J. Asthma.* 2013; 50 (5): 472–479. DOI: 10.3109/02770903.2013.787625.

10. Емельянов А.В., Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. и др. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты Российского многоцентрового исследования. *Российский аллергологический журнал*. 2012; (1): 29–36.
11. Pichler W.J., ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007.

Поступила 05.11.18

References

1. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
2. Chuchalin A.G., ed. [Bronchial Asthma in Children. Therapeutic and Preventive Strategy. A National Program]. The 4th edition. Moscow: Pervaya Obraztsovaya tipografiya; 2012 (in Russian).
3. Upham J.W., James A.L. Remission of asthma: The next therapeutic frontier? *Pharmacol. Ther.* 2011; 130 (1): 38–45. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.002.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2016. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-Appendix-2016-final.pdf> [Accessed: September 19, 2018].
5. Pesce G., Locatelli F., Cerveri I. et al. Seventy years of asthma in Italy: age, period and cohort effects on incidence and remission of self-reported asthma from 1940 to 2010. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0138570. DOI: 10.1371/journal.pone.0138570.
6. Tiomisto L.E., Ilmarinen P., Kankaanranta H. Prognosis of new-onset asthma diagnosed in adult age. *Respir. Med.* 2015; 109 (8): 944–954. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.001.
7. Sozener Z.Ç., Aydın Ö., Mungan D., Mısırlıgil Z. Prognosis of adult asthma: a 7-year follow-up study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114 (5): 370–373. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.010.
8. Sears M.R. Predicting asthma outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (4): 829–836. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.048.
9. Javed A., Yoo K.H., Agarwal K. et al. Characteristics of children with asthma who achieved remission of asthma. *J. Asthma*. 2013; 50 (5): 472–479. DOI: 10.3109/02770903.2013.787625.
10. Emel'yanov A.V., Goryachkina L.A., Astaf'eva N.G. et al. [Allergic rhinitis and asthma in real clinical practice: results of a Russian multicenter clinical study]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2012; (1): 29–36 (in Russian).
11. Pichler W.J., ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007.

Received November 05, 2018

Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 2-я)

По материалам: Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): pii: 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016

Резюме

В данном документе приведены обновленные технические стандарты Европейского респираторного (*European Respiratory Society* – ERS) и Американского торакального (*American Thoracic Society* – ATS) обществ по измерению поглощения монооксида углерода в легких методом одиночного вдоха. Последние рекомендации были опубликованы в 2005 г. Несмотря на то, что оба термина – диффузионная способность легких (DL_{CO}) и трансфер-фактор CO (TL_{CO}) – одинаково характеризуют поглощение монооксида углерода в легких, в данном документе используется термин DL_{CO} . Специалистами совместной рабочей группы ERS и ATS проведен обзор недавно опубликованной литературы по этому вопросу, а также существующих технических возможностей и аппаратуры, производимой в мире. Представленные в данном документе рекомендации являются результатом консенсуса членов рабочей группы в соответствии с доказательствами, существующими сегодня по разным аспектам измерения DL_{CO} . Более того, в документе отражено мнение экспертов, вошедших в рабочую группу, по тем вопросам, для которых высококачественные доказательства либо отсутствуют, либо являются недостаточно полными. Основные изменения в данных технических стандартах связаны с измерением DL_{CO} с помощью систем, использующих газоанализаторы быстрого реагирования (RGA-газоанализаторы) для монооксида углерода и индикаторного газа, которые сегодня являются наиболее распространенными из выпускаемых аппаратов для измерения DL_{CO} . Технические усовершенствования этих новых систем позволяют улучшить измерение DL_{CO} и определить новые стандарты измерения легочного газообмена. Дополнительные материалы к данной статье доступны на сайте <https://erj.ersjournals.com>

Ключевые слова: диффузионная способность легких по монооксиду углерода, трансфер-фактор, метод одиночного вдоха, RGA-газоанализаторы.

Для цитирования: Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 2-я). *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 269–291. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291

Measurement of Single-Breath Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society (part 2)

Adopted from: Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): pii: 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016

Abstract

This document is updated technical standards of European Respiratory Society (ERS) and American Thoracic Society (ATS) for single-breath carbon monoxide diffusing capacity measurement. The previous version of this document was published in 2005. Both terms used to describe the uptake of carbon monoxide in the lungs, DL_{CO} (diffusing capacity) and TL_{CO} (transfer factor), are equally valid, but the term DL_{CO} is used in this document. The document was developed by joint ATS/ERS taskforce and was based on a survey of published evidence. Expert opinion was used for issues for which evidence was not available or was insufficient. Principal changes in the technical standards are related to new systems with rapidly responding gas analyzers for carbon monoxide. Additional materials are available at erj.ersjournals.com

Key words: carbon monoxide, diffusing capacity of the lungs, transfer factor, single-breath method, rapidly responding gas analyzers.

For citation: Measurement of Single-Breath Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society (part 2). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 269–291 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-269-291

Окончание; начало см. в № 2 / 2019

Вопросы стандартизации методики одиночного вдоха

Определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом одиночного вдоха заключается в измерении потребления монооксида углерода (CO) легкими во время задержки

дыхания. Для максимального снижения вариабельности результатов следует придерживаться изложенных рекомендаций.

Состояние пациента

Необходимо стандартизовать факторы, оказывающие влияние на показатели жизненной емкости лег-

ких (ЖЕЛ), — физическая нагрузка, положение тела, сродство гемоглобина (Hb) к CO, напряжение кислорода в альвеолах ($P_{A_{O_2}}$), уровень карбоксигемоглобина (COHb). По возможности пациент не должен получать ингаляции кислорода в течение ≥ 10 мин до выполнения маневра измерения DL_{CO} . Помимо этого, если для оценки способности легких к усилению диффузии газов применяются физическая нагрузка или лежащее положение [18, 28–31], следует отметить в протоколе исследования величину физической нагрузки и длительность пребывания пациента в положении лежа. Перед началом тестирования необходимо продемонстрировать маневр пациенту и тщательно его проинструктировать. Пациент должен сидеть в комфортном положении в течение всего тестирования, которое проводится при стабильной комфортной температуре, соответствующей инструкции производителя.

COHb вызывает быстрое обратимое снижение DL_{CO} [62–66] в основном за счет повышения давления CO в кровеносном русле (обратное давление CO) и «эффекта анемии» в результате уменьшения связывания Hb с CO в тестовом газе. Поскольку табачный дым является наиболее распространенным источником COHb, пациенты в день исследования должны воздерживаться от курения или других контактов с CO. Время выкуривания последней перед тестированием сигареты должно указываться в протоколе исследования и учитываться при интерпретации результатов. У пациентов, куривших незадолго до исследования, или у тяжелых курильщиков требуется коррекция по обратному давлению CO (см. раздел «Коррекция по концентрации карбоксигемоглобина и обратному давлению монооксида углерода»). Причиной повышения уровня COHb также может стать загрязнение атмосферного воздуха.

Маневр вдоха

После установки носового зажима и мундштука пациент спокойно дышит в течение времени, необходимого для того, чтобы убедиться, что ему комфортно дышать через мундштук, а носовой зажим и мундштук не дают утечку воздуха. Маневр измерения DL_{CO} начинается с нефорсированного выдоха до уровня остаточного объема легких (ООЛ). У больных с обструктивными заболеваниями легких, когда для выдоха до уровня ООЛ может потребоваться достаточно длительное время, разумно ограничить время выдоха до < 12 с. Это время позволит большинству больных с бронхиальной обструкцией выдохнуть достаточно глубоко для того, чтобы во время последующего вдоха тестового газа достичь уровня максимальной ЖЕЛ. Пациенты с бронхиальной обструкцией нередко выполняют субмаксимальный вдох из-за того, что у них было мало времени для адекватного выдоха перед ингаляцией тестового газа.

После достижения уровня ООЛ к мундштуку подключается источник тестового газа, и пациент должен сделать быстрый вдох до уровня общей емкости легких (ОЕЛ).

Недостаточно глубокий вдох тестового газа (т. е. меньше известного для данного пациента значения ЖЕЛ) может оказать разное влияние на потребление CO в зависимости от того, было ли это результатом недостаточно глубокого предшествующего выдоха до уровня ООЛ (маневр выполнен на уровне ОЕЛ) либо недостаточно глубокого вдоха от уровня ООЛ (маневр выполнен на уровне ниже ОЕЛ) [22–25]. В первом случае расчет альвеолярного объема (V_A) и DL_{CO} будет точно соответствовать легочным объемам пациента и отражать потребление CO легкими на уровне ОЕЛ. Во втором случае V_A будет снижен, и величина DL_{CO} будет искажена.

В связи с этими эффектами важно, чтобы вдыхаемый объем тестового газа (V_I) был как можно ближе к ранее измеренной ЖЕЛ. По данным, полученным в большой популяции больных, показано, что при измерении DL_{CO} объем вдоха (V_I) должен составлять около 90 % ЖЕЛ [22]. После публикации клинических рекомендаций с последующим внедрением контроля качества оборудования (2005), качество измерения DL_{CO} улучшилось настолько, что 90 % наибольшего значения измеренной ЖЕЛ теперь считается нижним пределом приемлемости для V_I [67]. Более того, отмечено, что V_I можно повысить, увеличив до 12 с время выдоха перед вдыханием тестового газа. V_I должен быть ≥ 90 % от наибольшего значения ЖЕЛ, полученной в ходе этого же тестирования. Однако маневр может оказаться приемлемым и при V_I , составляющем 85 % от наибольшей ЖЕЛ, если V_A отличается от наибольшей V_A во всех приемлемых маневрах DL_{CO} не более чем на 200 мл, или 5 % (выбирается наибольшее значение).

Вдох должен быть быстрым, т. к. при расчете DL_{CO} предполагается мгновенное наполнение легких [27, 68–74]. При более медленном наполнении легких уменьшается время, в течение которого легкие находятся в состоянии полного вдоха, что приводит к уменьшению потребления CO. Существуют разные методики, отличающиеся по длительности сбора образца выдыхаемого газа при разной скорости наполнения и опорожнения легких, однако скорость вдоха тестового газа должна быть достаточно быстрой, чтобы пациент вдохнул 85 % V_I за $< 4,0$ с. Если для вдыхания 85 % V_I требуется более длительное время, это должно быть отмечено в протоколе исследования.

Задержка дыхания и маневр выдоха

Во время задержки дыхания на расчет DL_{CO} могут повлиять как маневр Вальсальвы, так и маневр Мюллера (соответственно экспираторные или инспираторные усилия при закрытом надгортаннике), снижая или повышая кровенаполнение легких, что приведет к снижению или повышению DL_{CO} соответственно [32, 75, 76]. Следовательно, интрапульмональное давление во время задержки дыхания должно быть ниже атмосферного, что лучше всего достигается, если пациент прикладывает минимальное усилие для поддержания задержки дыхания. Время задержки дыхания должно составлять

10 ± 2 с, что легко могут выполнить большинство больных [77].

Как и при вдохе, при расчете DL_{CO} предполагается, что легкие опорожняются мгновенно [27, 68–72]. Существуют различные методики, допускающие более медленное опорожнение легких, однако несмотря на это, экспираторный маневр должен быть плавным, нефорсированным и без колебаний или прерываний.

В классических системах время выдоха для вымывания и сбора пробы не должно превышать 4 с. У больных, у которых выдох для получения необходимой порции альвеолярного газа занимает большее время, длительность выдоха следует указать в протоколе исследования. В RGA-газоанализаторах выдох должен продолжаться до достижения ООЛ с максимальным временем выдоха 12 с, что позволяет при анализе данных для RGA-газоанализаторов более точно измерять V_A , как описано далее. Наиболее частые ошибки, которые могут встречаться при вдохе, задержке дыхания и выдохе, показаны на рис. 3.

Маневр вымывания и сбора образца

Расчет DL_{CO} (см. раздел «Расчет диффузионной способности легких») производится путем анализа альвеолярной порции выдыхаемого газа, содержащей СО и индикаторный газ. Во время выдоха пациент

должен выдохнуть весь газ из анатомического «мертвого» пространства и «мертвого» пространства оборудования (V_D); этот газ не анализируется и затем собирается альвеолярная порция (см. рис. 1, ч. 1-я, «Пульмонология», № 2 / 2019). При сборе образца альвеолярного газа до достижения точки вымывания газа из «мертвого» пространства величина DL_{CO} будет занижена, тогда как задержка при сборе образца после достижения точки вымывания газа из «мертвого» пространства приведет к завышению DL_{CO} [68, 72].

Маневр вымывания и сбора образца в классических системах

Объем вымывания должен составлять 0,75–1,0 л в условиях температуры тела при давлении окружающей среды, насыщении водяным паром (BTPS). Если ЖЕЛ пациента составляет $< 2,0$ л, объем вымывания можно уменьшить до 0,5 л. Объем образца (V_S) — это объем газа, собранный после задержки дыхания и используемый для анализа альвеолярных концентраций СО и индикаторного газа. Продолжительность сбора V_S влияет на измерение времени задержки дыхания. Для систем сбора образца «в мешок» необходим большой объем образца, V_S составляет 0,5–1,0 л. У больных с ЖЕЛ < 1 л можно использовать $V_S < 0,5$ л, если возможно подтвердить, что газ из «мертвого» пространства не попал в пробу.

Маневр вымывания и сбора образца в системах с RGA-анализаторами

Точку вымывания газа из «мертвого» пространства можно определить по концентрации выдыхаемого индикаторного газа. Начало альвеолярного плато можно установить по точке излома, отделяющей каждую фазу периода вымывания на графике концентрации относительно объема, добавив долю объема «мертвого» пространства, измеренную по методу Фаулера (Fowler) [78], к точке излома между II и III фазами [79]. Такой подход можно автоматизировать, однако для визуального определения точки вымывания «мертвого» пространства концентрация индикаторного газа должна быть отражена на кривой концентрации–объем, поскольку определение точки вымывания «мертвого» пространства с использованием кривой концентрации относительно времени ненадежно из-за достаточно высокой скорости потока в начале выдоха. Это проиллюстрировано на рис. 4. Если оператор меняет точку сбора образца, это должно быть отражено в результатах исследования.

В системах с RGA-анализаторами для измерения DL_{CO} концентрации СО и индикаторного газа рассчитывается в виртуальном образце альвеолярного газа. Концентрации газов в виртуальном образце, которые могут быть получены в образце заданного объема, собранном в заданный момент выдоха, рассчитываются, исходя из данных о потоке и концентрации газа. Надежным считается виртуальный образец объемом 200 мл [68], проанализированный

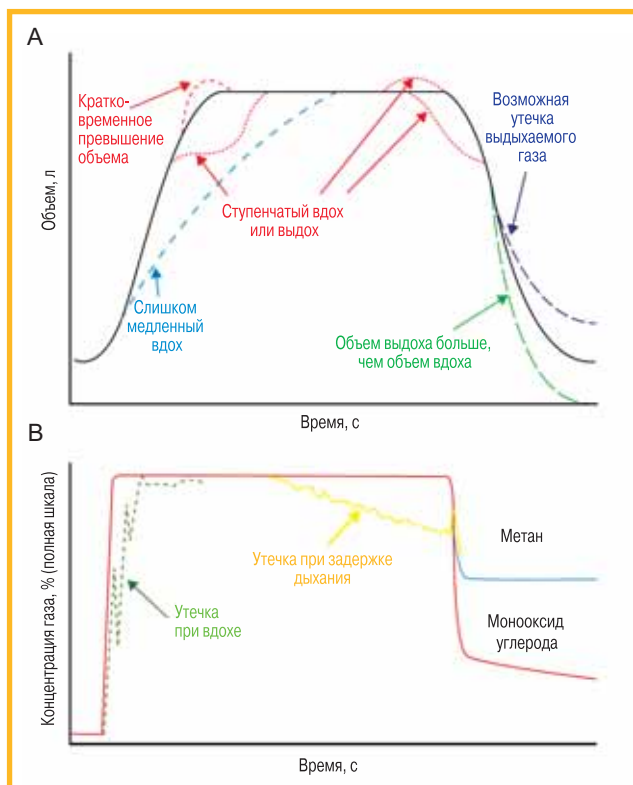


Рис. 3. Возможные проблемы во время дыхательного маневра измерения диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха, которые могут привести к ошибкам измерения. Воспроизведено из [4]

Figure 3. Potential problems with the breathing manoeuvre for single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide that can lead to measurement errors. Reproduced from [4]

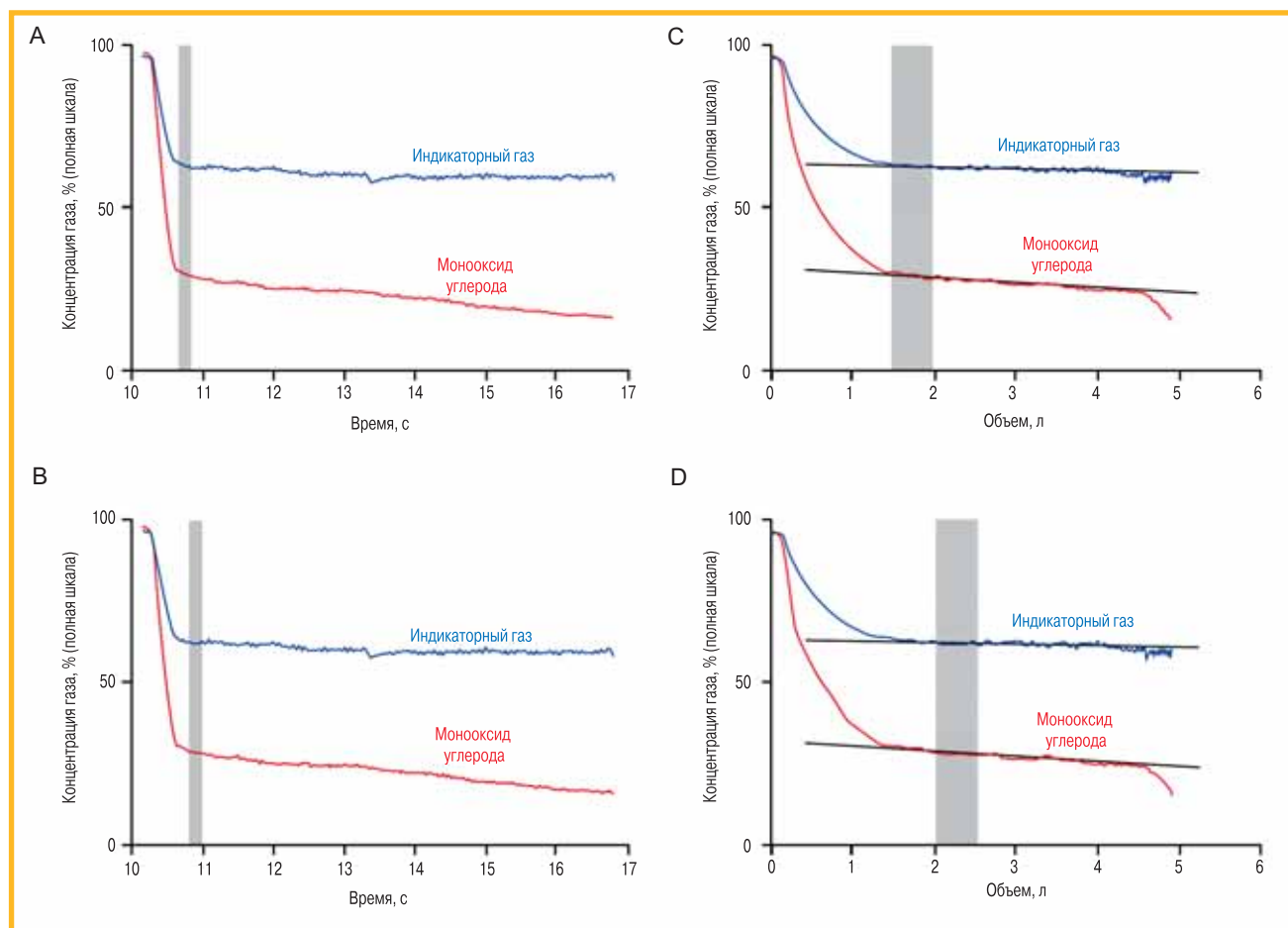


Рис. 4. Сравнение концентраций монооксида углерода и индикаторного газа, представленных на графиках как функция времени (A, B) или объема (C, D). Серый столбец показывает сбор 500-миллиметрового образца выдыхаемого газа. Верхние графики (A, C) показывают сбор образца согласно компьютерному алгоритму (на основании концентрации газов и объема легких). Нижние графики (B, D) показывают сбор образца после ручной коррекции оператором с использованием графика концентрация / время. Операторы, как правило, более консервативны и могут смещать время сбора образца. Если строится график концентрации газа относительно времени, это смещение не представляется значимым. Однако если график концентрации газа строится относительно объема, степень сдвига становится более очевидной

Figure 4. Comparison of gas concentration plotted as a function of time (A, B) or volume (C, D) for carbon monoxide and tracer gas. The shaded bar shows the collection of a 500-mL sample of exhaled gas. The upper panels (A, C) show sample collection as selected by computer algorithm (based on gas concentration and lung volume). The lower panels (B, D) show sample collection after manual adjustment by an operator using the concentration versus time plot. Operators tend to be more conservative and may over-shift the sample. When gas concentration is plotted against time, the shift does not appear to be significant; however, when gas concentration is plotted against volume, the degree of shift becomes more apparent

методом *R.Jones, F.Meade* [72]. Однако эти системы могут симулировать гораздо меньшие объемы образца газа, при этом *R.Jones, F.Meade* [72] при разработке указанного метода использовались образцы газа 85 мл. При объеме < 85 мл виртуальные образцы больше подвержены влиянию помех в сигнале концентрации выдыхаемого CO. Можно использовать виртуальные образцы газа объемом от 85 до 500 мл.

Состав выдыхаемого газа

Состав тестового газа, используемого для расчета DL_{CO} , должен быть максимально приближен к следующему: 0,3 % CO, 21 % кислорода, индикаторный газ и азот. Индикаторный газ должен быть относительно нерастворимым и относительно инертным химически и биологически. Поскольку индикаторный газ применяется для определения начальной концентрации CO в альвеолах и V_A , из которого происходит поглощение CO, диффузия в газовой среде индикаторного газа должна быть аналогична тако-

вой для CO, и он не должен мешать измерению концентрации CO. В то же время индикаторный газ не должен присутствовать в альвеолярном газе или в известной фиксированной концентрации (например, аргон).

Наиболее часто используемыми индикаторными газами являются гелий и метан. Гелий соответствует большинству описанных критериев, однако его диффузия в газовой среде значительно выше, чем у CO. Метан обычно применяется в системах с RGA-анализаторами; его диффузия в газовой среде ближе к CO, но он имеет чуть более высокую растворимость в жидкостях, чем гелий. В недавнем исследовании у здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) клинических различий в DL_{CO} , измеренной с применением гелия либо метана, не выявлено [80].

Отмечено, что концентрация выдыхаемого CO должна быть близка к 0,3 %, однако поскольку соотношение газов важнее их абсолютных величин, точ-

ная концентрация не столь важна. При расчете поглощения СО считается, что в капиллярной крови СО не содержится. Следовательно, для пациентов с высоким содержанием СОНб нужна коррекция (см. раздел «Коррекция по концентрации карбоксигемоглобина и обратному давлению монооксида углерода»). Существуют 2 соображения, оказывающие влияние на обоснование для рекомендации инспираторной фракции кислорода (Fi_{O_2}) 21 % в тестовом газе при рутинном измерении DL_{CO} . Во-первых, в большинстве исследований по расчету должных величин для DL_{CO} на основании стандартов (2005) [4] использовался показатель Fi_{O_2} 21 % (см. раздел «Должные величины»). Во-вторых, величина P_{AO_2} после максимального вдоха зависит от объема «мертвого» пространства и соотношения $V_I : V_A$ для любого заданного значения Fi_{O_2} в тестовом газе. Таким образом, если уменьшение Fi_{O_2} в тестовом газе направлено на симуляцию спокойного дыхания (т. е. P_{AO_2} 100 мм рт. ст., или 13 кПа), это может быть достигнуто не у всех пациентов.

Измерение DL_{CO} при разных уровнях P_{AO_2} не применяется в рутинной практике, но позволяет разделить 2 компонента DL_{CO} (D_M и $\theta \cdot V_C$). Для этого применяется уравнение *Roughton–Forster* (см. уравнение (3), ч. 1-я, «Пульмонология», № 2 / 2019) и изменяется θ за счет изменения P_{AO_2} . Затем строится график $1 / DL_{CO}$ относительно $1 / \theta$ при разных значениях P_{AO_2} . Наклон этой кривой представляет собой $1 / V_C$, а пересечение с осью — $1 / DL_{CO} - 1 / D_M$. Хотя предлагаются разные величины θ , они не обсуждаются в рамках данного документа.

Интервалы между маневрами

Интервалы между маневрами в классических системах

В рекомендациях Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) (2005) отмечено, что между маневрами должно пройти хотя бы 4 мин для достаточного удаления тестового газа из легких. Пациент в это время по-прежнему сидит около прибора. Для больных с бронхиальной обструкцией требуется более длительный период (например, 10 мин). Несколько глубоких вдохов между маневрами помогут более эффективно удалить тестовый газ из легких.

Интервалы между маневрами в системах с RGA-анализаторами

Выдыхаемый газ можно мониторировать сразу, как только пациент начинает дышать через мундштук перед ингаляцией тестового газа. Если перед этим выполнен хотя бы 1 маневр, информация об индикаторном газе, собранном в конце выдоха, подскажет, закончилось вымывание или нет. У некоторых пациентов на это требуется < 4 мин. При завершеном вымывании уровень индикаторного газа в конце выдоха должен составлять ≤ 2 % концентрации индикаторного газа в тестовом газе. Иногда исследователь может начать следующий маневр, даже если

пациент не достиг этого уровня вымывания через 5 мин. Однако в любом случае концентрация индикаторного газа в конце выдоха должна указываться в протоколе и использоваться для коррекции концентрации индикаторного газа при определении V_A в начале задержки дыхания.

Концентрация СО, измеренная в выдыхаемом воздухе перед вдохом тестового газа, может использоваться для 3 важных целей [53]:

- коррекции расчета DL_{CO} по обратному давлению СО как при атмосферном уровне, так и при повышенном, который возникает при повторных маневрах DL_{CO} ;
- определения концентрации СОНб и соответствующей коррекции DL_{CO} ;
- компенсации любых остаточных влияний водяного пара и углекислого газа на анализатор СО.

Другие факторы

Возможна суточная вариабельность DL_{CO} ; в исследовании [81] получено снижение DL_{CO} на 1,2–2,2 % в час в течение дня. Причина этого до конца неясна; это явление не объясняется обратным давлением СО, изменениями V_A , V_I или временем задержки дыхания. Одно из объяснений состоит в сочетании изменений обратного давления СО и суточной вариабельности концентрации Нб [82]. Описано изменение DL_{CO} на 13 % во время менструального цикла [83]: наибольшее значение регистрировалось перед менструацией, наименьшее — на 3-й день цикла; однако остается неясным, связано ли это с вариабельностью Нб либо отражает другие физиологические процессы, например, гормональные влияния на тонус легочных сосудов. Также описано, что при употреблении этилового спирта снижается DL_{CO} [84, 85]; механизм этого также неясен. Известно, что некоторые топливные элементы анализаторов СО чувствительны к содержанию этилового спирта и кетонов в выдыхаемом воздухе.

Последовательность исследования функции внешнего дыхания

Маневры DL_{CO} нередко выполняются сразу после ингаляции 400 мкг сальбутамола в промежутке между до- и постбронходилатационными маневрами спирометрии [60]. В исследовании прошлых лет показано, что DL_{CO} может повышаться на 6 % после ингаляции бронхолитического препарата [86], но в более позднем исследовании получено, что ингаляция 400 мкг сальбутамола не оказывает существенного влияния на DL_{CO} у здоровых добровольцев и у больных как с обратимой, так и необратимой бронхиальной обструкцией [87]. По данным дальнейших исследований значительного влияния сальбутамола в дозах < 1 000 мкг на DL_{CO} у больных ХОБЛ также не выявлено [88]. Таким образом, рекомендации против применения бронхолитических препаратов перед измерением DL_{CO} отсутствуют.

Спирометрия является разновидностью нагрузки [59], которая может предположительно влиять на величину DL_{CO} . Однако ни в одном исследовании не

подтверждена необходимость выдерживать определенный интервал времени после спирометрии. Если при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) перед измерением DL_{CO} предусмотрено измерение абсолютных легочных объемов методом вымывания азота, во время которого пациент вдыхает 100%-ный кислород [89], то требуется достаточно большой интервал времени для того чтобы альвеолярный уровень кислорода вернулся к норме. Для того чтобы концентрация азота после теста вымывания азота вернулась к нормальному уровню, требуется вдвое больше времени, чем продолжительность самого теста вымывания азота [90]. Рекомендуется, чтобы измерения DL_{CO} проводились перед выполнением любых тестов вымывания азота при множественном дыхании.

Вычисления

Расчет диффузионной способности легких

При преобразовании уравнения (2) и использовании формулы $P_{ACO} = F_{ACO} \cdot (P_B - P_{H_2O})$, где F_{ACO} — альвеолярная фракция CO в сухом газе, P_B — барометрическое давление, P_{H_2O} — давление водяного пара, получено следующее уравнение:

$$\frac{d(V_A \cdot F_{ACO})}{dt} = DL_{CO} \cdot F_{ACO} \cdot (P_B - P_{H_2O}) \quad (4)$$

Принимая, что объем — величина постоянная и что напряжение CO в легочных капиллярах близко к нулю, вычислить DL_{CO} можно по уравнению (5), где $F_{ACO,0}$ и $F_{ACO,t}$ — фракционные концентрации CO в альвеолярном объеме в момент времени 0 и t соответственно. Скорость поглощения газа выражается в миллилитрах (STPD) в минуту, а градиент переноса (разница между давлением в альвеолах и легочных капиллярах) — мм рт. ст. Следовательно, DL_{CO} имеет традиционные единицы измерения — мл STPD / мин / мм рт. ст. и единицы СИ — моль (STPD) / мин / кПа:

$$DL_{CO} = \frac{V_A}{t \cdot (P_B - P_{H_2O})} \cdot \ln \left(\frac{F_{ACO,0}}{F_{ACO,t}} \right) \quad (5)$$

Метод одиночного вдоха для измерения DL_{CO} предполагает, что и CO, и индикаторный газ при вдохе получают одинаковое разведение. Следовательно, можно рассчитать исходную альвеолярную концентрацию CO при теоретическом начале задержки дыхания ($F_{ACO,0}$), зная вдыхаемую фракцию индикаторного газа (F_{ITr}) и альвеолярную фракцию индикаторного газа (F_{ATr}). В таком случае если F_{ICO} — фракция CO во вдыхаемом тестовом газе, получено уравнение (6):

$$F_{ACO,0} = F_{ICO} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \quad (6)$$

Разведение индикаторного газа также применяется для определения эффективного V_A . Если вычисляется DL_{CO} , можно вывести уравнение (7), где V_A представлен в литрах (BTPS), а t_{BH} (время задержки дыхания) — в секундах:

$$DL_{CO} = \frac{V_A}{t_{BH} \cdot (P_B - P_{H_2O})} \cdot \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \quad (7)$$

Если перевести V_A в условия STPD, получается уравнение (8) для традиционных единиц измерения DL_{CO} (V_A мл (STPD) / мин / мм рт. ст.). При переводе в традиционные единицы измерения появляется поправочный коэффициент 60 000 (60 с в 1 мин, а 1 л = 1 000 мл):

$$DL_{CO} = \frac{V_{ASTPD}}{t_{BH} \cdot (P_B - 47)} \cdot \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot 60\,000 \quad (8)$$

Если перевести в единицы СИ, получается уравнение (9) (единицы СИ для TL_{CO} : ммоль / мин / кПа), где появляется поправочный коэффициент 22,4 (перевод мл (STPD) в ммоль).

$$TL_{CO} = \frac{V_{ASTPD}}{t_{BH} \cdot (P_B - 6,28)} \cdot \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot 60\,000 / 22,4 \quad (9)$$

Расчет времени задержки дыхания

Время задержки дыхания, или время переноса, в течение которого концентрация CO изменяется от исходной до конечной (t_{BH}), — это часть знаменателя в формуле расчета DL_{CO} (уравнение (7)). Отмечено, что при измерении поглощения CO при одиночном вдохе предполагается мгновенное наполнение и опорожнение легких. Однако как вдох, так и выдох занимают несколько секунд, и эти интервалы времени, в течение которых меняется объем газа в легких, должны учитываться при расчетах. В целях стандартизации рекомендуется метод *R.Jones, F.Meade* (рис. 5) [72], поскольку он имеет теоретическую цен-

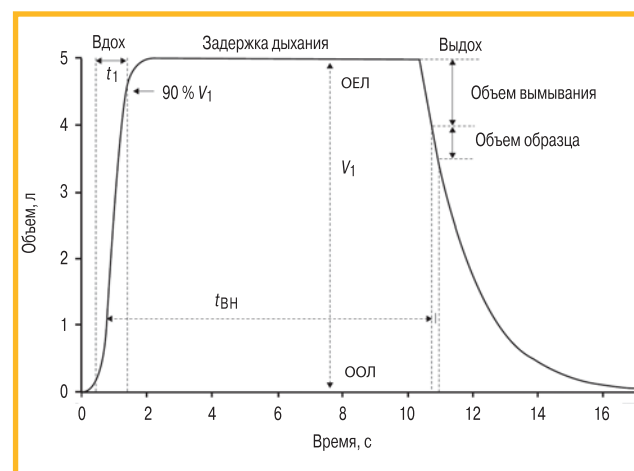


Рис. 5. Схематичное изображение измерения времени задержки дыхания при оценке диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха. Время задержки дыхания по *R.Jones* и *F.Meade* [72] включает 0,7 от времени вдоха и половину времени сбора образца

Примечание: V_I — объем вдоха; t_I — время вдоха (вычисляется от нуля, который определяется методом обратной экстраполяции, до момента, когда пациент вдохнул 90 % V_I); t_{BH} — время задержки дыхания; ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких. Воспроизведено из [4].

Figure 5. Schematic illustration of measuring breath-hold time for the single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. The *R.Jones* and *F.Meade* [72] breath-hold time includes 0.7 of inspiratory time and half of sample time.

Notes, V_I : inspired volume; t_I : time of inspiration (defined from the back-extrapolated time 0 to the time that 90% of the V_I has been inhaled); t_{BH} : breath-hold time.

ность для эмпирического учета влияния времени вдоха и выдоха. Также показано, что этот метод приемлем при низких инспираторных потоках (1 л / с), сокращении времени задержки дыхания до 5 с и низких экспираторных потоках (0,5 л / с) у здоровых лиц [68] при использовании систем с RGA-анализаторами, с помощью которых измеряется «мертвое» пространство и рассчитывается V_A по концентрации индикаторного газа в маневре в целом. Согласно методу *R.Jones, F.Meade* [72], время задержки дыхания равно интервалу времени от 0,3 времени вдоха (t_i) до середины периода сбора образца. Как и при спирометрии, для установления нулевой отметки времени рекомендуется методика обратной экстраполяции [2, 59]. Момент, когда пациент вдохнул 90 % от V_i , может расцениваться как момент окончания вдоха (рис. 5).

Расчет альвеолярного объема

Альвеолярный объем в классических системах

V_A представляет собой объем легочного газа, в котором СО распределяется и затем переносится через альвеолярно-капиллярную мембрану [1, 6]; следовательно, этот параметр крайне важен при измерении DL_{CO} . В классических системах для анализа и измерения концентраций СО и индикаторного газа собирается реальный образец выдыхаемого газа. Поскольку это единственное измерение, альвеолярный объем рассчитывается из того же образца, который используется для анализа поглощения СО [2]. Как известно, *R.Jones, F.Meade* [72] показано, что этот образец должен был небольшим (85 мл) для уменьшения ошибок при определении DL_{CO} . Расчет V_A требует допущения, что альвеолярный газ полностью перемешивается при максимальном объеме легких и небольшой образец выдыхаемого газа, вероятно, будет репрезентативным для легких в целом. У здоровых лиц такое допущение вполне оправдано и оказывает незначительное влияние на измерение V_A . Однако в случаях, когда у больных заболевание легких приводит к неоднородному распределению вентиляции, размер и время сбора образца оказывают существенное влияние на измерение V_A . В классических системах V_A рассчитывается, исходя из V_i , F_{ITr} и F_{ATr} , измеренных в объеме собранного образца газа — V_s . Поскольку количество индикаторного газа в легких (альвеолярное + «мертвое» пространство) равно количеству вдыхаемого индикаторного газа и учитывая, что фракция индикаторного газа в «мертвом» пространстве аналогична вдыхаемой фракции, можно создать уравнения (10) и (11):

$$V_i \cdot F_{ITr} = V_A \cdot F_{ATr} + V_D \cdot F_{ITr} \quad (10)$$

$$V_A = (V_i - V_D) \cdot F_{ITr} / F_{ATr} \quad (11)$$

V_A вычисляется в условиях BTPS и затем переводится в условия STPD для расчета DL_{CO} , как показано в уравнениях (8) и (9). Объем вдоха (V_i) — измеренный объем вдыхаемого сухого газа, следовательно, измеряется при температуре окружающей среды (T),

давлении окружающей среды (P_B) и в отсутствие влажности (условия ATPD). Перевод этих условий в условия температуры тела при давлении окружающей среды, насыщении водяным паром (BTPS) и в условия стандартной температуры, давления и отсутствия влажности (STPD) может потребовать поправочных коэффициентов, чтобы компенсировать эффекты разведения или изменения концентрации при добавлении или удалении водяного пара или углекислого газа в место сбора образца. Далее приведены несколько примеров расчета V_A с использованием поправочных коэффициентов.

Если из анализируемого газа удаляется водяной пар, а углекислый газ не влияет на работу анализатора, можно использовать уравнения (12) и (13), где V_{ABTPS} — это альвеолярный объем в условиях BTPS, а V_{IBTPS} — объем вдоха в условиях ATPD:

$$V_{ABTPS} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{P_B}{(P_B - 47)} \cdot \frac{310}{(243 + T)} \quad (12)$$

$$V_{ASTPD} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{P_B}{760} \cdot \frac{273}{(243 + T)} \quad (13)$$

Если водяной пар и углекислый газ удалены из образца газа, можно использовать уравнения (14) и (15), где F_{ACO_2} — фракция углекислого газа в альвеолярном образце. Если F_{ACO_2} не измерена, ее можно принять за 0,05:

$$V_{ABTPS} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr} \cdot (1 - F_{ACO_2})} \cdot \frac{P_B}{(P_B - 47)} \cdot \frac{310}{(273 + T)} \quad (14)$$

$$V_{ASTPD} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr} \cdot (1 - F_{ACO_2})} \cdot \frac{P_B}{760} \cdot \frac{273}{(273 + T)} \quad (15)$$

Если концентрация водяного пара в образце равна его концентрации в комнатном воздухе, углекислый газ не влияет на работу анализатора и для F_{ITr} используются параметры резервуара газовой смеси (т. е. концентрация сухого газа), то можно применить уравнения (16) и (17). Если анализатор определяет F_{ITr} , используются те же поправочные коэффициенты, что и в уравнениях (12) и (13):

$$V_{ABTPS} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{(P_B - P_{H_2O})}{(P_B - 47)} \cdot \frac{310}{(273 + T)} \quad (16)$$

$$V_{ASTPD} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{(P_B - P_{H_2O})}{760} \cdot \frac{273}{(273 + T)} \quad (17)$$

Если из образца газа не удалены ни водяной пар, ни углекислый газ, анализатор не подвергается никакому воздействию и образец нагревается для предотвращения конденсации, можно использовать уравнения (18) и (19):

$$V_{ABTPS} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{310}{(273 + T)} \quad (18)$$

$$V_{ASTPD} = (V_{IATPD} - V_{Dequip} - V_{Danat}) \cdot \frac{F_{ITr}}{F_{ATr}} \cdot \frac{(P_B - 47)}{760} \cdot \frac{273}{(273 + T)} \quad (19)$$

Во всех 4 случаях температура измеряется в градусах по Цельсию, а давление газа — в мм рт. ст. Важно, чтобы при вычислении V_A учитывался V_D . V_D суще-

ствуется в двух областях: «мертвое» пространство оборудования (V_{Dequip}), т. е. объем мундштука, фильтра и соединений внутри дыхательного контура, и анатомическое «мертвое» пространство (V_{Danat}), т. е. объем газа в дыхательных путях, которые не участвуют в газообмене. V_{Dequip} должен указываться производителем оборудования, но может различаться, т. к. пользователь может изменять систему, например, добавлять фильтр или использовать другой фильтр. Еще одна небольшая поправка к V_{D} может быть сделана, если принять, что V_{Dequip} находится в условиях ATRPD, т. к. в конце вдоха заполнен сухим тестовым газом при комнатной температуре, тогда как V_{Danat} должен быть в условиях BTPS. Существуют разные методы определения V_{Danat} . В одном варианте используется фиксированная величина 150 мл [4, 5], хотя этот метод не подходит для взрослых лиц небольшого роста и детей. Другая предлагаемая величина составляет 2,2 мл на 1 кг массы тела [50], хотя этот метод не вполне подходит для очень тучных пациентов. В исследованиях, в которых выводили наиболее распространенные уравнения для расчета должных величин, чаще всего применялся именно последний способ. Однако некоторые исследователи игнорируют V_{Danat} [91–93], другие используют следующую формулу: $V_{\text{Danat}} / \text{возраст} + 2,2 \text{ мл} / 1 \text{ кг массы тела}$ [94].

Если индекс массы тела $< 30 \text{ кг} / \text{м}^2$, рекомендуется рассчитывать V_{Danat} как 2,2 мл на 1 кг массы тела. У более тучных пациентов или лиц, масса тела которых неизвестна, V_{Danat} (мл) можно рассчитать по уравнению (20), где рост измеряется в сантиметрах:

$$V_{\text{Danat}} = h^2 / 189,4 \quad (20)$$

В классических системах со сбором образца, в которых альвеолярный образец собирается в мешок или камеру, остаточный объем мешка для сбора образца (иногда называемый «мертвым» пространством мешка для сбора образца) разбавляет газ в образце и изменяет измеряемую концентрацию выдыхаемых газов. При этом величина и направленность ошибки зависит от V_{S} , остаточного объема мешка для сбора образца и его соединений (V_{SRV}) и состава газа в этом остаточном объеме. V_{SRV} может содержать тестовый газ, комнатный воздух либо выдыхаемый газ после маневра DL_{CO} . Если V_{SRV} содержит комнатный воздух, он снижает измеряемые концентрации выдыхаемых газов и для коррекции можно использовать уравнение (21). Величина потенциального влияния на DL_{CO} в существующих системах, где отсутствует коррекция по остаточному объему мешка для сбора образца, составляет 0,3–8 % в зависимости от размера мешка для сбора образца и V_{SRV} [95]:

$$F_{\text{ATr}} [\text{корректированная}] = F_{\text{ATr}} [\text{измеренная}] \cdot (V_{\text{S}} / (V_{\text{S}} - V_{\text{SRV}})) \quad (21)$$

В классических системах производитель должен сообщать величину «мертвого» пространства оборудования и мешка для сбора образца. Оба эти объема должны продуваться комнатным воздухом или, если

требуется рассчитать D_{M} и V_{C} , — соответствующим количеством кислорода, прежде чем будет выполнен маневр одиночного вдоха, чтобы в этих объемах не оставался выдыхаемый газ от предыдущего пациента. V_{SRV} должен составлять $< 2 \% V_{\text{S}}$, или 10 мл — в зависимости от того, что больше. Важно отметить, что при измерении выдыхаемого образца в системах с RGA-анализаторами остаточный объем мешка не учитывается (V_{A} рассчитывается с учетом баланса массы всех вдыхаемых и выдыхаемых газов, см. уравнения (22–26)).

Для здоровых лиц классическое определение альвеолярного объема (V_{Asb}) методом одиночного вдоха почти соответствует ОЕЛ, определяемой методом бодиплетизмографии [22, 74]. Однако неравномерное перемешивание газов у больных с нарушением распределения вдыхаемого объема газа, например, при обструктивных заболеваниях дыхательных путей, может существенно изменить разведение индикаторного газа, в результате чего величина V_{Asb} будет значительно меньше, чем величина V_{A} , рассчитанная по реальному общему объему внутригрудного газа. Поглощение CO также зависит от равномерности перемешивания газов в этих условиях и будет прежде всего отражать способность переносить CO в областях, в которые поступает тестовый газ. Предполагается, что величина V_{A} , рассчитанная отдельно от других показателей с помощью более точного метода (например, при множественном дыхании (V_{Amb}) или методом бодиплетизмографии (V_{Aplethys})), в этих условиях может использоваться вместо V_{Asb} для коррекции эффектов неравномерного распределения. Однако расчет DL_{CO} (см. уравнение (7)) основан на объеме газа, в котором распределяется индикаторный газ (и CO), а не на общем объеме внутригрудного газа. Более того, замена V_{Asb} на измеренные отдельно V_{Amb} или V_{Aplethys} превышающие V_{Asb} , требует допущения, что свойства D_{M} и V_{C} в неизмеренных регионах легких аналогичны таковым в измеренных областях, — допущение, которое трудно проверить. Кроме того, если V_{Asb} замещается другой величиной, применение эталонных уравнений для расчета DL_{CO} становится сомнительным.

Исходя из этих соображений, отдельно измеренные V_{AMB} или V_{Aplethys} не должны использоваться вместо V_{Asb} . Более того, если величина V_{Asb} существенно меньше, чем измеренная отдельно при определении V_{AMB} или V_{Aplethys} , это должно указываться в протоколе исследования, возможно, следует представить соотношение $V_{\text{Asb}} : V_{\text{AMB}}$ (или V_{Aplethys}). При последующей интерпретации DL_{CO} следует отметить, что неравномерное распределение вдыхаемого газа в легочных объемах может быть причиной любого снижения измеренных показателей.

Альвеолярный объем в системах с RGA-анализаторами

Как упоминалось в предыдущем разделе, при использовании систем с RGA-анализаторами объем «мертвого» пространства измеряется, а не рассчитывается. Общее «мертвое» пространство V_{D} можно измерять по кривой вымывания индикаторного газа,

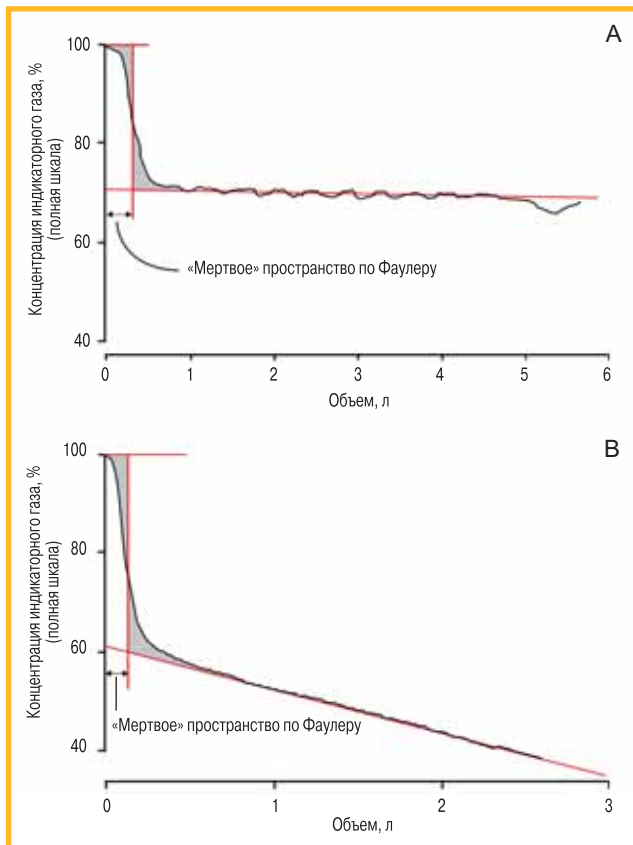


Рис. 6. Графическое представление расчета «мертвого» пространства по методу Фаулера: А — у здорового человека; В — у больного хронической обструктивной болезнью легких. Вымывание индикаторного газа при одиночном вдохе представлено на графике относительно выдыхаемого объема легких от общей емкости легких. Объем, при котором затененная область над кривой вымывания индикаторного газа эквивалентна затененной области под кривой, является «мертвым» пространством по Фаулеру [78] в условиях BTPS (температура тела, давление окружающей среды, насыщение водяным паром)

Figure 6. Graphical representation of the calculation of the Fowler dead-space volume in a normal, healthy subject (A) and a subject with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (B). The single-breath tracer gas washout is plotted against exhaled lung volume from total lung capacity. The volume at which the shaded area above the tracer gas washout curve equals the shaded area below the curve is the FOWLER dead-space [78] which is reported under body temperature, ambient pressure, saturated with water vapour (BTPS) conditions

используя метод Фаулера (Fowler) [78] (рис. 6). Линия линейной регрессии, рассчитывающая наклон фазы III концентрации вымывания индикаторного газа в зависимости от объема, должна рассчитываться с использованием второй половины кривой изменения экспираторной концентрации от объема. «Мертвое» пространство по Фаулеру определяется точкой, в которой площадь под кривой между наклоном III фазы и кривой вымывания индикаторного газа равна площади между пиковой концентрацией индикаторного газа и кривой вымывания индикаторного газа. V_{Danat} равно таковому по Фаулеру минус V_{Dequip} , которое включает фильтр и / или мундштук и должно указываться производителем.

Появление систем с RGA-анализаторами позволяет анализировать весь выдыхаемый газ и повысить точность определения V_A . Принимая во внимание, что индикаторный газ теперь можно мониторировать в течение всего выдоха, исчезла необходимость

привязывать измерение V_A к образцу газа, необходимому для определения поглощения CO . Действительно, показано, что использование всех доступных данных о концентрации газа позволяет лучше оценить V_A [71, 96], чем ограничение измерений небольшим образцом выдыхаемого газа (как это требовалось в оборудовании, существовавшем в 1957 г., когда разрабатывался метод одиночного вдоха [2]).

При применении метода определения V_A используется закон баланса массы, при котором измеряется объем вдыхаемого и затем выдыхаемого индикаторного газа; последний вычитается из первого для определения объема индикаторного газа, оставшегося в легких к концу выдоха [71, 96]. Объем индикаторного газа, оставшийся в легких, затем делится на показатель конечной экспираторной концентрации индикаторного газа, получается абсолютное значение конечного экспираторного легочного объема (V_{ec}). Затем рассчитывается ОЕЛ, прибавляется к V_{ec} объем выдоха (V_E) и отнимается V_{Dequip} . Если V_E — это объем, выдыхаемый от уровня, достигнутого при задержке дыхания максимального объема (к концу маневра), то ОЕЛ при одиночном вдохе (ОЕЛ_{sb}) можно рассчитать по формулам: $\text{ОЕЛ}_{\text{sb}} = V_E + V_{\text{ec}} - V_{\text{Dequip}}$ и $V_A = \text{ОЕЛ}_{\text{sb}} - V_{\text{Danat}}$.

Индикаторный газ, оставшийся в легких после предыдущего маневра, можно измерить перед началом текущего маневра и включить в уравнение баланса массы.

Более подробно V_A рассчитывается при использовании уравнения баланса массы, согласно которому показатель объема индикаторного газа, оставшегося в легких в конце выдоха, равен таковому всего вдыхаемого индикаторного газа минус объем выдыхаемого индикаторного газа. Сумма объемов вдыхаемого и выдыхаемого индикаторного газа представляет собой интеграл произведения показателей потока и концентрации газа по времени, где значение потока — положительное при вдохе и отрицательное — при выдохе. В этом случае V_{ec} (включая V_{Dequip} и V_{Danat}) будет описываться уравнением (22), где t_0 — время начала вдоха газовой смеси, а t_f — время окончания выдоха, $\text{Tr}(t)$ — концентрация индикаторного газа в любой момент времени t (с коррекцией по условиям BTPS), Tr_{ec} — средняя концентрация индикаторного газа к концу выдоха, $\text{flow}(t)$ — поток в любой момент времени t (в условиях BTPS):

$$V_{\text{ec}} = \frac{1}{\text{Tr}_{\text{ec}}} \int_{t_0}^{t_f} \text{Tr}(t) \cdot \text{flow}(t) dt \quad (22)$$

В зависимости от соотношения сигнала к шуму средняя величина Tr для последних 250 мл может быть использована для Tr_{ec} . Более того, если поток (t) имеет положительное значение при вдохе сухого тестового газа, он корректируется по формуле: $310 / T \cdot P_B / (P_B - 47)$, где T — температура воздуха окружающей среды. Предполагается, что все измерения индикаторного газа проводятся при давлении водяного пара в образце, равном давлению водяного пара в комнатном воздухе.

Абсолютный объем легких в любой момент времени t ($V(t)$) во время маневра можно описать уравнениями (23) и (24). Интеграл потока (t) dt от времени t_0 до времени t_f представляет собой изменение общего объема за все время маневра и равен нулю, если объем вдоха V_I равен объему выдоха V_E . Интеграл потока (t) dt от времени t_0 до времени t представляет собой изменение объема в любой момент времени t . Следовательно, в конце маневра одиночного вдоха $V(t_f)$ будет равно $V_{ee} - V_{Dequip}$:

$$V(t) = V_{ee} + \int_{t_0}^t \text{flow}(t)dt - \int_{t_0}^{t_f} \text{flow}(t)dt - V_{Dequip} \quad (23)$$

$$V(t) = V_{ee} - \int_t^{t_f} \text{flow}(t)dt - V_{Dequip} \quad (24)$$

Если индикаторный газ не был полностью вымыт после предыдущего маневра DL_{CO} , то остаточная альвеолярная концентрация индикаторного газа (Tr), измеренная непосредственно перед вдохом тестового газа, должна учитываться в уравнении баланса массы, и V_{ee} будет соответствующим образом описан в уравнении (25):

$$V_{ee} = \frac{1}{(Tr_{ee} - Tr)} \int_{t_0}^{t_f} (Tr(t) - Tr) \cdot \text{flow}(t)dt \quad (25)$$

Величина V_A в условиях ВTPS рассчитывается по уравнению (26). Ее можно перевести в условия STPD, используя уравнения (8) или (9):

$$V_A = V_E + V_{ee} - V_{D_{anat}} - V_{Dequip} \quad (26)$$

Этот метод сравнивался с бодиплетизмографией у здоровых лиц и лиц с заболеваниями легких при разной длительности задержки дыхания [71, 96]. Для здоровых разница показателей DL_{CO} , полученных при разных методах оценки V_A , невелика, однако у больных ХОБЛ и неконтролируемой бронхиальной астмой V_A , измеренный с помощью RGA-газоанализаторов, значительно выше, чем при классическом методе. В результате величина DL_{CO} у больных ХОБЛ выше на 8–15 %. Поскольку должные величины для DL_{CO} разрабатывались на популяции здоровых лиц, существующие сегодня должные величины по-прежнему применимы, если V_A измеряется с помощью RGA-анализаторов. У больных ХОБЛ использование V_A , измеренного RGA-анализатором, может приводить к увеличению величины DL_{CO} . Однако измерение V_A в классических системах может различаться в зависимости от объема и времени сбора образца [72], поэтому у таких больных при использовании V_A , измеренного RGA-анализатором, должна улучшиться воспроизводимость DL_{CO} .

Другим важным преимуществом расчета абсолютных легочных объемов в конце выдоха вместо максимального вдоха является уменьшение влияния ошибок, связанных с предположением о полном перемешивании газов в легких. Например, в случае, когда показатели ОЕЛ составляют 7 л, а ООЛ — 2 л, 10%-ная ошибка в измерении ОЕЛ (700 мл) приводит к 10%-ной ошибке в расчете DL_{CO} . Однако 10%-ная ошибка в измерении ООЛ составит 200 мл,

и после добавления ЖЕЛ к ООЛ ошибка в определении объема ОЕЛ составит всего 2,9 %, что приведет только к 2,9%-ной ошибке в оценке DL_{CO} .

При переходе от классических систем к системам с RGA-анализаторами некоторые лаборатории могут для сравнения рассчитывать DL_{CO} одновременно и по принципам ATS / ERS (2005), и на основании V_A , измеренного методом для RGA-анализаторов. У некоторых пожилых пациентов общей популяции с неоднородным распределением вентиляции в легких, связанным с естественным процессом старением, V_A , измеренный с помощью RGA-анализаторов, может изменять значение DL_{CO} . В этих случаях DL_{CO} может быть немного выше по сравнению с существующими должными величинами, рассчитанными классическим способом. Как и для других должных величин, которые должны пройти валидизацию в каждой лаборатории, DL_{CO} , рассчитанная по V_A , должна быть проверена в группе здоровых добровольцев. В настоящее время разрабатываются новые должные величины согласно данным Глобальной инициативы по легочной функции (*The Global Lung Function Initiative — GLI*) для всех возрастных групп при использовании базы данных 12 стран (www.lungfunction.org).

Состояние вдыхаемого газа

В большинстве случаев тестовый газ, вдыхаемый из мешка или баллона со сжатым газом с клапаном подачи, — это сухой газ и, следовательно, считается находящимся в условиях АTPD. Для применения уравнений (10) и (11) вдыхаемый объем надо перевести в условия ВTPS. Рекомендуется использовать V_I (ВTPS), производитель должен пояснить и указать документально состояние вдыхаемого газа для каждого аппарата. Поскольку газ может охлаждаться из-за декомпрессии в дыхательном клапане, производитель должен измерить температуру тестового газа в пневмотахометре в типовой системе в своей тестовой лаборатории и обеспечить должную компенсацию в случае охлаждения газа.

Коррекция расчета альвеолярного объема по углекислому газу, водяному пару и температуре

Выдыхаемый газ содержит углекислый газ и водяной пар, которые не присутствовали в смеси тестового газа. Отмечено, что в некоторых анализаторах можно удалить одну из этих примесей или обе, если они нарушают функционирование анализатора, повышая концентрации CO и индикаторного газа. При этих обстоятельствах требуется корректировка по повышенной F_{ATr} , которая используется при расчете V_A . Однако при расчете скорости поглощения CO корректировка по повышенным вдыхаемым альвеолярным фракциям CO и индикаторного газа ($F_{ACO,t}$ и $F_{ATr,t}$) в момент t не требуется, т. к. фактор концентрации появляется как в числителе, так и в знаменателе ($F_{ATr,t} / F_{ACO,t}$), и это влияние исчезает само собой. Выдыхаемый газ первоначально имеет температуру тела и некоторые системы позволяют ему охлаждаться, так что объем газа уменьша-

ется, тогда как другие системы обеспечивают поддержание температуры. Таким образом, коррекция по условиям ВТПС может потребоваться только при определенной конструкции системы. Все коррективы должны быть задокументированы производителем. Коэффициенты перевода, используемые при расчетах DL_{CO} , представлены в уравнениях (8), (9) и (12–19).

Выравнивание сигнала RGA-анализатора

Для адекватного анализа непрерывного образца газа сигналы концентрации газа из анализатора должны быть приведены в соответствие с сигналом потока из пневмотахометра (см. рис. 2, ч. 1-я, «Пульмонология» № 2 / 2019). Первым шагом к этому становится сдвиг сигнала концентрации вперед по времени, чтобы компенсировать время задержки или лаг-время (время, требуемое для прохождения газа из места забора образца в камеру анализатора). Лаг-время зависит от длины и диаметра трубок и скорости поступления газа в анализатор. Длина трубок должна быть сведена к минимуму во избежание перемешивания образца внутри трубки для забора образца, что может снизить время отклика за счет процесса дисперсии Тейлора. Степень перемешивания также зависит от конфигурации контура, в т. ч. всех клапанов и соединений, которые могут создавать турбулентность. Следует отметить, что лаг-время может изменяться в зависимости от вязкости газа и, если в качестве индикаторного газа применяется гелий, может потребоваться динамическая компенсация при выдохе.

Дополнительный сдвиг сигнала концентрации каждого газа относительно сигнала потока также необходим для коррекции по времени отклика анализатора. Этого можно достичь при использовании оптимального сдвига, равного натуральному логарифму удвоенной константы времени отклика анализатора [97]. Выравнивание сигнала возможно и с помощью других стратегий обработки сигнала, например метода кросс-корреляции (свертка сигнала).

Для более точного расчета DL_{CO} можно применить 3-й сдвиг, равный времени прохождения через «мертвое» пространство, что позволит перевести концентрацию газа, измеренную в ротовой полости, в концентрацию газа в альвеолярном пространстве. Во время вдоха газ, отобранный в месте забора образца, не достигнет альвеолярного пространства, где происходит газообмен, быстрее, чем время транзита газа через «мертвое» пространство. Аналогичным образом, газ, отобранный в месте забора образца во время выдоха, — это газ, который находился в альвеолярном пространстве раньше на интервал времени, требуемый для транзита газа через «мертвое» пространство. Если в системе используется эта коррекция, эффективное время задержки дыхания в альвеолярном пространстве следует уменьшить на 0,05–0,15 с, а DL_{CO} — увеличить на 0,5–1,5 %.

Может потребоваться интерполяция между точками данных для достижения оптимального сдвига

в концентрации газа, особенно если применялись более низкие скорости оцифровки данных. Для уменьшения ошибки, возникающей при интерполяции, рекомендуемая частота дискретизации составляет 1 000 Гц на 1 канал.

Трансфер-коэффициент легких по монооксиду углерода

Логарифмическое изменение концентрации CO (в фазу задержки дыхания при маневре одиночного вдоха, деленное на t_{BH} и P_B сухого газа, называется трансфер-коэффициентом легких по CO (K_{CO}). Это эквивалентно левой части уравнения (5) без V_A и, теоретически, DL_{CO} является произведением $V_A \cdot K_{CO}$. Конкретные расчеты для K_{CO} приведены в уравнениях (27) и (28). Однако для перевода в единицы СИ необходимо перевести 1 000 мл (STPD) в ммоль, как показано в уравнениях (29) и (30):

$$K_{CO} = \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot \frac{1}{t_{BH}/60 \cdot (P_B - P_{H_2O})} \cdot \frac{1000 \text{ мл}}{1 \text{ л}} \cdot \frac{273}{310} \cdot \frac{P_B - P_{H_2O}}{760} \quad (27)$$

$$K_{CO} = \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot \frac{1}{t_{BH}} \cdot 69,52 \quad (28)$$

$$K_{CO} = \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot \frac{1}{t_{BH}/60 \cdot (P_B - P_{H_2O})} \cdot \frac{1000 \text{ мл}}{1 \text{ л}} \cdot \frac{273}{310} \cdot \frac{P_B - P_{H_2O}}{101,3} \cdot \frac{1 \text{ ммоль}}{22,4 \text{ мл}} \quad (29)$$

$$K_{CO} = \ln \left(\frac{F_{ICO}}{F_{ACO}} \cdot \frac{F_{ATr}}{F_{ITr}} \right) \cdot \frac{1}{t_{BH}} \cdot 23,29 \quad (30)$$

Следует отметить, что расчет K_{CO} совершенно не зависит от потока газа, объема легких и барометрического давления, измеренных во время маневра. Единицы логарифмических изменений концентрации (в единицу времени и на единицу давления) выражаются в мин / мм рт. ст. (или мин / кПа), но K_{CO} выражается в мл (STPD) / мин / мм рт. ст. / л (ВТПС) или в ммоль / мин / кПа / л (ВТПС) исключительно из-за того, что базовое измерение логарифмических изменений концентрации газа во времени умножается на 1 000 мл (STPD) и затем делится на 1 л (ВТПС), что меняет величину K_{CO} при переводе из ВТПС в STPD в 1 000 раз [98].

Поскольку V_A не является составной частью K_{CO} , некоторые исследователи предпочитают использовать K_{CO} , т. к. это исключает погрешности в измерении V_A при оценке поглощения CO . Эти погрешности возникают из допущения, что F_{ATr} , измеренная в выдыхаемом образце газа, отражает состояние легких. Однако такое же допущение используется при расчете альвеолярной концентрации CO в начале задержки дыхания и измерение K_{CO} , таким образом, сталкивается с той же погрешностью [99].

Математически K_{CO} можно рассчитать как DL_{CO} / V_{ABTPS} . Однако K_{CO} не следует заменять термином DL_{CO} / V_A , т. к. это может привести к заключению, что DL_{CO} можно корректировать или нормализовать по V_A . Фактически взаимосвязь между

объемом легких и поглощением CO сложна, и в исследованиях, по результатам которых изучалось влияние снижения V_I (следовательно, V_A), показано, что эта взаимосвязь нелинейная и, безусловно, $< 1 : 1$ (т. е. снижение DL_{CO} намного меньше, чем снижение объема легких) [20, 21, 98, 100, 101]. Это, скорее всего, отражает тот факт, что спадение и расправление альвеол и изменение объема капилляров, связанное с изменением объема легких, не сопровождаются эквивалентными изменениями DL_{CO} . Таким образом, несмотря на то, что расчет K_{CO} может дополнить информацию о способности легких поглощать CO [98], этот показатель не должен использоваться просто как методика для нормализации DL_{CO} по объему.

Дополнительные расчеты

Отдельные уравнения для вдоха, задержки дыхания и выдоха

Когда *M. Krogh* [1] (1915) разработала методику расчета «диффузионной константы», она описала маневр, сопоставимый с аналитическим решением уравнения для переноса газа. Это было сделано при симуляции маневра с задержкой дыхания и сегодня маневр измерения DL_{CO} заключается в быстром вдохе, 10-секундной задержке дыхания и быстром выдохе. Отклонения от маневра с задержкой дыхания вызывают ошибки в измерение DL_{CO} , поскольку уравнение *M. Krogh* справедливо только для этого случая [68, 72].

Уравнение переноса газов также можно представить отдельно для вдоха и выдоха, каждое из которых при нулевом потоке будет эквивалентно уравнению для фазы задержки дыхания. Используя данные непрерывного мониторингирования потока и концентраций CO и индикаторного газа во время маневра, можно использовать алгоритм расчета DL_{CO} математическим способом [53]. Этот метод учитывает длительность вдоха и выдоха и дает величину DL_{CO} , которая не зависит от скорости выполнения маневра, а также учитывает реальное поглощение CO. Все данные по выдыхаемым газам можно использовать для более репрезентативного измерения DL_{CO} в легких по сравнению с расчетом DL_{CO} по небольшому образцу альвеолярного газа.

При применении метода «трех уравнений» [53] у молодых здоровых добровольцев стандартизованный маневр дает такие же величины DL_{CO} , что и при стандартизованном маневре методом, предложенном ATS. Однако когда те же пациенты выполняли маневр с более медленными потоками и / или более короткой задержкой дыхания, что моделировало бронхиальную обструкцию, метод «трех уравнений» давал неизменные значения DL_{CO} , тогда как при стандартизованном методе ATS величина DL_{CO} значительно повышалась [68]. Эксперимент *M. Krogh* [1] разрабатывался для здоровых, но не для лиц с заболеваниями легких. Стандартизованный маневр создает стресс для пациентов с заболеваниями органов дыхания, которые не всегда могут выполнить маневр правильно; однако при использовании

RGA-анализаторов необходимость в сложных трудновыполнимых маневрах для измерения DL_{CO} отпадает.

Показатели неоднородности вентиляции и переноса газов

Отмечено, что на измерение DL_{CO} влияет неоднородность вентиляции [102, 103]. Данные концентрации газов в системах с RGA-анализаторами могут использоваться для расчета показателей неоднородности вентиляции, таких как угол наклона III фазы альвеолярного плато [90, 104]. Однако эти показатели следует нормализовать, чтобы учесть различия в легочных объемах и в соотношении ООЛ / ОЕЛ между пациентами [79]. Другие показатели эффективности перемешивания газов можно рассчитать по данным индикаторного газа [53].

Изменения, происходящие в легких при заболевании, могут также влиять на равномерность распределения переноса газов. Используя метод «трех уравнений», можно сравнить наблюдаемое снижение концентрации CO во время выдоха со снижением CO в легких, в которых диффузия происходит равномерно во всех отделах. Предложен показатель однородности DL_{CO} , который помогает отличить курильщиков с нормальными показателями ФВД и DL_{CO} от DL_{CO} контрольной группы некурящих [105].

Оценка измерений диффузионной способности легких по монооксиду углерода

Приемлемость, повторяемость и контроль качества

Критерии правильно выполненного маневра DL_{CO} описаны в табл. 3. График объем–время должен иметь гладкий быстрый рост объема, который сменяется ровным отрезком при задержке дыхания с последующим быстрым и гладким снижением на выдохе (рис. 3). График концентрации газа должен иметь очень быстрый подъем, когда подается тестовый газ, и оставаться стабильным до начала выдоха, после чего следует первоначальное быстрое снижение с гладким переходом в III фазу. Изменения этого шаблона означают наличие утечки. Объем V_I тестового газа должен составлять ≥ 90 % от наибольшей ЖЕЛ, измеренной во время того же сеанса исследования ФВД. Пациент должен вдохнуть ≥ 85 % тестового газа в течение < 4 с. Во время задержки дыхания не должно быть признаков маневров Мюллера или Вальсальвы. Сбор образца альвеолярного газа не должен занимать > 4 с. Расчетное время задержки дыхания должно составлять 10 ± 2 с. В системах с RGA-анализаторами сбор виртуального образца должен начинаться после вымывания «мертвого» пространства. Маневр с $V_I / V_C < 90$ %, но ≥ 85 % может считаться приемлемым, если V_A не отличается от наибольшего V_A в других правильно выполненных маневрах на ≥ 200 мл, или 5 % (в зависимости от того, что больше).

Повторяемость описывает вариабельность повторных маневров в рамках одного исследования при отсутствии изменений в условиях выполнения теста [106, 107]. В крупном лабораторном исследова-

Таблица 3

Приемлемость, повторяемость и контроль качества при измерении диффузионной способности легких по монооксиду углерода**Критерии правильно выполненного маневра (критерии приемлемости)**

$V_I \geq 90\%$ от наибольшей ЖЕЛ в том же исследовании либо $V_I \geq 85\%$ от наибольшей ЖЕЛ в том же исследовании, если V_A не отличается на ≥ 200 мл, или 5 % (в зависимости от того, что больше) от наибольшего V_A в других приемлемых маневрах.

85 % V_I тестового газа пациент вдохнул за < 4 с.

Стабильная задержка дыхания в течение 10 ± 2 с без признаков утечки или маневров Мюллера или Вальсальвы.

Сбор образца альвеолярного газа не должен занимать > 4 с от начала выдоха. В системах с RGA-анализаторами сбор виртуального образца должен начаться после того, как полностью завершится вымывание «мертвого» пространства.

Критерии повторяемости

Получены как минимум 2 приемлемых маневра, отличающиеся друг от друга не более чем на 2 мл / мин / мм рт. ст. (0,67 ммоль / мин / кПа)

Table 3

Acceptability, repeatability and quality control in DL_{CO} testing**Criteria for acceptability**

A V_I 90% of the largest V_C in the same test session; alternatively a V_I 85% of the largest V_C in the same test session and V_A within 200 mL or 5% (whichever is greater) of the largest V_A from other acceptable manoeuvres 85% of test gas V_I inhaled in < 4 s

A stable calculated breath-hold for 10 ± 2 s with no evidence of leaks or Valsalva/Müller manoeuvres during this time

Sample collection completed within 4 s of the start of exhalation. For RGA systems, virtual sample collection should be initiated after dead-space washout is complete

Criteria for repeatability

At least two acceptable DL_{CO} measurements within $2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ ($0.67 \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$) of each other

Степени контроля качества*			
Степень	V_I / ЖЕЛ, %	Время задержки дыхания, с	Сбор образца, с
A	$\geq 90^{**}$	8–12	≤ 4
B	≥ 85	8–12	≤ 4
C	≥ 80	8–12	≤ 5
D	≤ 80	< 8 или > 12	≤ 5
F	≤ 80	< 8 или > 12	> 5

Примечание: V_I – объем вдоха тестового газа; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; V_A – альвеолярный объем; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

* – только маневр степени A соответствует всем критериям приемлемости. Результатом исследования должен быть средний показатель DL_{CO} , полученный в ≥ 2 маневрах, соответствующих степени A и критериям повторяемости. Если получен только 1 маневр степени A, для результата выбирают именно эту величину. Если не получено ни одного маневра степени A, маневры степени B, C и D тоже могут иметь клиническое значение. Для результата выбирают среднее значение таких маневров, но эти несоответствия должны быть отмечены в протоколе, что измерение не полностью соответствует критериям качества. Маневры степени F неприемлемы; ** – V_I / ЖЕЛ $\geq 85\%$ и V_A не отличаются на ≥ 200 мл или на 5 % (в зависимости от того, что больше) от наибольшего V_A в других приемлемых маневрах.

Notes. V_I , inspired volume; V_C , vital capacity; V_A , alveolar volume; DL_{CO} , diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *, only grade A manoeuvres meet all acceptability criteria. The average DL_{CO} values from two or more grade A manoeuvres that meet the repeatability criterion should be reported. If only one grade A manoeuvre is attained, the DL_{CO} value from that manoeuvre should be reported. If no grade A manoeuvre is obtained, manoeuvres of grades B to D might still have clinical utility. The average of such manoeuvres should be reported but these deviations from the acceptability criteria must be noted to caution the interpreter of the test results. Manoeuvres of grade F are not useable. **, or V_I / V_C 85% and V_A within 200 mL or 5% (whichever is greater) of the largest V_A from another acceptable manoeuvre.

нии [108], проведенном в университете, коэффициент вариальности для повторных измерений у здоровых добровольцев составил 3,1 % и лишь слегка повышался (с 4,0 до 4,4 %) у больных с нарушениями ФВД, выявленными при спирометрии. В исследованиях, выполненных до публикации стандартов (2005), показано, что вариальность DL_{CO} (воспроизводимость) у здоровых добровольцев при повторных измерениях в течение 1 года достигала 9 % [109], а коэффициент вариации в отдельных регионах Великобритании менялся от 6,2 до 12 % [110].

К требованиям повторяемости относятся следующие: должно быть выполнено ≥ 2 правильно выполненных маневров, отличающихся друг от друга не более чем на 2 мл / мин / мм рт. ст. (0,67 ммоль / мин / кПа). При анализе 4 797 исследований показано, что 95,5 % случаев соответствовали этому критерию [67]. Поскольку вариальность в течение одного исследования обусловлена в большей степени техническими причинами, чем физиологическими, за итоговый результат принимается среднее значение 2 приемлемых маневров, которые соответствуют критериями повторяемости (манев-

ры, выходящие за эти пределы, исключаются). Несмотря на рекомендацию выполнить ≥ 2 приемлемых маневров DL_{CO} , их число не ограничивается, т. к. всегда необходимо адекватно оценить среднюю DL_{CO} у конкретного пациента. Известно, что после проведения 5 маневров отмечается повышение CO_{Hb} примерно на 3,5 % от исходного уровня [66, 82], что приводит к снижению измеренной DL_{CO} примерно на 3–3,5 %, в связи с чем выполнять > 5 маневров DL_{CO} не рекомендуется.

В настоящее время отсутствует система оценки контроля качества, которая была бы валидизирована в соответствии с новыми стандартами, содержащимися в данном документе. До проведения такой валидации используется система контроля качества, приведенная в табл. 5. Для разработки и валидации системы контроля качества DL_{CO} требуются дальнейшие исследования.

Степень А: маневр соответствует всем критериям приемлемости. Результаты исследования следует представлять как среднее значение $DL_{CO} \geq 2$ измерений, соответствующих степени А и удовлетворяющих критериям повторяемости (т. е. с разницей ≥ 2 мл / мин / мм рт. ст. или 0,67 ммоль / мин / кПа между ними). Если после повторного тестирования оператор не может получить 2 повторяемых маневра степени А, выбирается следующий алгоритм представления результатов исследования с комментарием, что измерение не полностью соответствует следующим критериям качества:

- если ≥ 2 маневров степени А не соответствуют критериям повторяемости, для результата выбирается среднее значение DL_{CO} приемлемых маневров;
- если получен всего 1 маневр степени А, для результата выбирается значение DL_{CO} , полученное в этом измерении;
- если не получено ни одного приемлемого маневра степени А, для результата выбирается среднее значение DL_{CO} , полученное после проведения маневров степени В, С или D;
- если получены только маневры степени F, то DL_{CO} не может быть оценена.

Коррекция должных величин диффузионной способности легких по монооксиду углерода перед интерпретацией

Значение DL_{CO} зависит от множества физиологических факторов. Помимо возраста, пола, роста и, возможно, этнических факторов, DL_{CO} изменяется в зависимости от уровня Hb, показателей объема легких, CO_{Hb} , P_{IO_2} (парциального давления кислорода в воздухе, например, на высоте), физической нагрузки и положения тела. Эти факторы могут вызвать разнонаправленные изменения DL_{CO} [111], но все они должны учитываться при интерпретации поглощения CO . Рекомендуется, чтобы коррекция по этим факторам была внесена в должные величины, а не в измеренное значение DL_{CO} . $DL_{CO\text{долж.}}$ вычисляется из измерений у здоровых лиц с нормальным уровнем Hb и минимальным содержанием CO_{Hb} , находящихся в покое, в положении сидя, при дыха-

нии комнатным воздухом. Если какое-то из этих условий не выполняется, требуется соответствующая коррекция должного значения.

Коррекция по гемоглобину

Поскольку связь CO с Hb является важным фактором переноса CO , изменения DL_{CO} могут быть представлены как функция концентрации Hb [111–115]. Эмпирическое влияние изменений Hb на DL_{CO} близко к теоретическому, рассчитанному по уравнению (3), если принять, что θ пропорциональна Hb, $D_M / (\theta \cdot V_C)$ принять равным 0,7 [113], а стандартный уровень Hb — 14,6 г / дл (9 ммоль / л) для взрослых и подростков мужского пола и 13,4 г / дл (8,26 ммоль / л) — для взрослых женщин и детей моложе 15 лет. Используя эти взаимосвязи и выражая Hb (г / дл), $DL_{CO\text{долж.}}$ у подростков и взрослых мужчин можно скорректировать с помощью уравнения (31), тогда как у детей моложе 15 лет и у женщин — с помощью уравнения (32). По результатам более современных исследований у пациентов с широким диапазоном отклонений Hb от нормы [115] выявлена чуть более тесная и линейная взаимосвязь, однако скорректированные величины, как правило, соответствуют уравнениям (31) и (32):

$$DL_{CO} [\text{predicted for Hb}] = DL_{CO} [\text{predicted}] \cdot (1,7 \text{ Hb} / (10,22 + \text{Hb})) \quad (31)$$

$$DL_{CO} [\text{predicted for Hb}] = DL_{CO} [\text{predicted}] \cdot (1,7 \text{ Hb} / (9,38 + \text{Hb})) \quad (32)$$

При измерении уровня Hb в американской популяции [116] выявлено отклонение от этих стандартных величин, особенно у мужчин, детей и пожилых пациентов; также показаны различия между представителями европеоидной и негроидной рас. Более того, показано, что уровень Hb в популяции в целом меняется со временем. Если известен более подходящий стандартный уровень Hb (Hb_{ref}), то $DL_{CO\text{долж.}}$ можно скорректировать с помощью уравнения (33):

$$DL_{CO} [\text{predicted for Hb}] = DL_{CO} [\text{predicted}] \cdot (1,7 \text{ Hb} / (0,7 \text{ Hb}_{\text{ref}} + \text{Hb})) \quad (33)$$

Коррекция по альвеолярному напряжению кислорода

Отмечено, что P_{AO_2} влияет на измерение DL_{CO} и изменения P_{AO_2} (например, использование ингаляционного кислорода, что повышает значение P_{AO_2}) будут оказывать влияние на значение DL_{CO} . DL_{CO} будет меняться примерно на 0,35 % при изменении P_{AO_2} на 1 мм рт. ст., или примерно на 2,6 % при изменении P_{AO_2} на 1 кПа [117, 118]. Коррекция $DL_{CO\text{долж.}}$ у пациента, получающего ингаляционный кислород, может быть осуществлена с помощью измерения P_{AO_2} , где $P_{AO_2} = F_{IO_2} \cdot (P_B - 47)$, и с учетом, что нормальный уровень P_{AO_2} при дыхании комнатным воздухом на заданной высоте над уровнем моря составляет 100 мм рт. ст. (13,3 кПа). Это представлено в уравнениях (34) или (35) для единиц СИ:

$$DL_{CO} [\text{predicted for elevated } P_{AO_2}] \approx DL_{CO} [\text{predicted}] / (1,0 + 0,0035 (P_{AO_2} - 100)) \quad (34)$$

$$TL_{CO} [\text{predicted adjusted for } P_{AO_2}] \approx TL_{CO} [\text{predicted}] / (1,0 + 0,026 (P_{AO_2} - 13,3)) \quad (35)$$

В некоторых приборах для проведения функциональных исследований есть опция измерения углекислого газа. В таких приборах концентрация углекислого газа в конце выдоха может быть использована для расчета парциального давления кислорода в альвеолах с помощью упрощенного уравнения для альвеолярного газа. У больных с повышенным уровнем углекислого газа (P_{ACO_2}) и, следовательно, с более низким P_{AO_2} , требуется коррекция $DL_{CO\text{долж.}}$, иначе измеренное значение DL_{CO} будет завышено. Например, при барометрическом давлении 760 мм рт. ст. (101,3 кПа) у больного с $P_{ACO_2} = 50$ мм рт. ст. (6,67 кПа) $P_{AO_2} = 86$ мм рт. ст. (11,5 кПа), при этом $DL_{CO\text{долж.}}$ будет на 4,8 % выше, чем в случае, если P_{ACO_2} было бы 40 мм рт. ст. (5,33 кПа). Однако этот подход сопряжен с многочисленными допущениями и нужны дополнительные исследования для валидации такой коррекции.

Коррекция по концентрации карбоксигемоглобина и обратному давлению монооксида углерода

Отмечено, что $COHb$ может влиять на поглощение CO двумя путями [119–121]. Во-первых, занимая участки связывания Hb , CO вызывает «эффект анемии». Во-вторых, парциальное давление CO в крови уменьшает движущее давление для транспорта CO из альвеолярного газа в капиллярную кровь. Воздействие атмосферного CO и эндогенная продукция CO как побочного продукта катаболизма Hb , как правило, создают $COHb$ в концентрации 1–2 % [119]. Однако курение сигарет и контакт с другими источниками CO в окружающей среде могут значительно менять обратное давление CO и $COHb$, что иногда должно учитываться при измерении поглощения CO [119].

Вдыхание CO при измерении DL_{CO} методом одиночного вдоха вызывает повышение $COHb$ на 0,6–0,7 % в каждом маневре [66, 82]. Коррекция $DL_{CO\text{долж.}}$ должна составлять примерно –0,938 % на 1,0 % повышения $COHb$ [122]. В системах с RGA-анализаторами обратное давление CO можно измерить в выдыхаемом воздухе перед вдыханием тестового газа в маневре DL_{CO} [62] и провести коррекцию расчетов. В классических системах обратное давление CO можно рассчитать с помощью нескольких методик [121, 123–125]. Например, обратное давление CO можно рассчитать по $COHb$, используя уравнение (36), где $COHb$ и O_2Hb — это доли $COHb$ и Hb , связанного с кислородом, соответственно:

$$F_{ACO} = (COHb / O_2Hb) \cdot (F_{AO_2}) / 210 \quad (36)$$

DL_{CO} можно пересчитать после вычитания расчетного обратного давления CO из исходного и финального парциального давления CO в альвео-

лах (единицы измерения должны быть одинаковыми). К сожалению, этот метод не позволяет корректировать DL_{CO} по «эффекту анемии» $COHb$, хотя в нескольких исследованиях оценивалось как эмпирическое, так и теоретическое влияние $COHb$ на DL_{CO} , при этом DL_{CO} корректировалась по обратному давлению и «эффекту анемии» $COHb$. В целом при повышении $COHb$ на 1 % показатель DL_{CO} снижался примерно на 0,8–1,0 % с учетом обоих факторов [16, 17]. Используя этот подход, уравнение (37) эмпирически занижает величину $DL_{CO\text{долж.}}$ на 1 % для каждого процента $COHb > 2$ %:

$$DL_{CO} [\text{predicted for } COHb] = DL_{CO} [\text{predicted}] \cdot (102\% - COHb\%) \quad (37)$$

В недавнем исследовании с использованием систем с RGA-анализаторами для измерения альвеолярной концентрации CO в сочетании с измерением венозной концентрации $COHb$ показано, что влияния обратного давления CO и «эффекта анемии» почти одинаковы, и комбинированный эффект заключается в снижении DL_{CO} на 2 % при повышении $COHb$ на каждый 1 % [62]. Эти результаты были подтверждены для классических систем с дискретными образцами [66]. В этих исследованиях измерялось обратное давление CO и использовалось в расчете DL_{CO} , уравнение (38) применялось для дальнейшей коррекции по «эффекту анемии», где F_{ACOB} — альвеолярная фракция CO (ppm), измеренная в конце выдоха до уровня остаточного объема непосредственно перед вдыханием тестового газа:

$$DL_{CO} [\text{corrected}] = DL_{CO} \cdot (1 + F_{ACOB} / 560) \quad (38)$$

Эндогенный $COHb$ (1–2 %) присутствует у здоровых добровольцев, при обследовании которых получены уравнения для расчета должных величин, поэтому коррекция по $COHb$ рекомендуется только для интерпретации результатов измерения, если известно или предполагается, что уровень $COHb$ превышает 2 %. Метгемоглобин (MetHb) не связывает CO , но уменьшает количество доступного Hb , что приводит к аналогичному «эффекту анемии». Поскольку при этом во время маневра DL_{CO} гораздо меньшее количество Hb будет связываться с CO , измеренный DL_{CO} уменьшается. Предложена коррекция по MetHb¹, которая приведена в уравнении (39):

$$Hb [\text{adjusted}] = Hb \cdot (100 - MetHb / 100) \quad (39)$$

Коррекция диффузионной способности легких по монооксиду углерода по барометрическому давлению

Для таких факторов, как Hb , которые относятся к индивидуальным особенностям пациента, рекомендуется коррекция $DL_{CO\text{долж.}}$. Однако барометрическое давление (P_B) — фактор окружающей среды, не зависящий от пациента и, следовательно, требуется коррекция уже измеренной DL_{CO} для симуляции

¹ Eckert B., Dimeski G., Isbel N., Armstrong J. Methaemoglobinaemia: effect on CO diffusion (DL_{CO}). In: Australian and New Zealand Society of Respiratory Science Annual Conference; 2006.

стандартных условий. Изменения DL_{CO} , обусловленные типичным диапазоном высокого и низкого давления на заданной высоте над уровнем моря, составляют примерно $\pm 1,5\%$. P_B снижается с высотой (как и P_{IO_2}), а DL_{CO} повышается на $0,53\%$ на каждые 100 м увеличения высоты над уровнем моря. Более того, возможность использования одних и тех же должных величин в разных географических зонах улучшится, если и измеренная величина DL_{CO} , и $DL_{CO\text{долж.}}$ будут скорректированы по стандартному давлению (760 мм рт. ст., или 101,3 кПа). Коррекция по P_B [4, 117] предполагает, что $P_{IO_2} = 150$ мм рт. ст. (20 кПа) при стандартном давлении, ее можно рассчитать, используя уравнения (40) (P_B , мм рт. ст.) и (41) (P_B , кПа):

$$DL_{CO} [P_B \text{ adjusted}] \approx DL_{CO} (0,505 + 0,00065 P_B) \quad (40)$$

$$DL_{CO} [P_B \text{ adjusted}] \approx DL_{CO} (0,505 + 0,00488 P_B) \quad (41)$$

Для $DL_{CO\text{долж.}}$, в которых отсутствуют данные о P_B , высоте над уровнем моря, на которой были получены эти $DL_{CO\text{долж.}}$, рассчитать P_B можно с помощью уравнений (42) и (43), где a — высота над уровнем моря в метрах. Следует отметить, что взаимосвязь между DL_{CO} и P_B для систем с RGA-анализаторами не подтверждена. Требуются дополнительные исследования для валидации уравнений (40) и (41):

$$P_B [\text{мм рт. ст.}] = 760 \cdot (1 - 2,25577 \cdot 10^{-5} \cdot a)^{5,25588} \quad (42)$$

$$P_B [\text{кПа}] = 101,325 (1 - 2,25577 \cdot 10^{-5} \cdot a)^{5,25588} \quad (43)$$

Результаты измерения

Данный документ предназначен для установления технических стандартов, согласно которым приборы для измерения DL_{CO} должны представлять показатели измерения, которые перечислены в табл. 4. Это не значит, что пользователи обязательно должны включать все эти показатели в протокол исследования, принятый в данной лаборатории. Также целью данного документа не является интерпретация DL_{CO} . В настоящее время ведется работа по составлению стандартизированной формы представления результатов исследования ФВД для лабораторий, но пока таких стандартов не существует. Системы DL_{CO} должны представлять результат измерения некорректированной DL_{CO} , DL_{CO} , скорректированную по P_B , нижнюю границу нормы (НГН) DL_{CO} и Z-критерий, должное значение и $\%_{\text{долж.}}$, K_{CO} , НГН K_{CO} и Z-критерий, $K_{CO\text{долж.}}$ и $\%_{\text{долж.}}$. Любые коррекции (например, по Hb , $COHb$, P_{IO_2} или объему легких) также должны быть представлены вместе с данными, по которым проводилась коррекция. Среднее значение V_A должно указываться вместе с его должным значением ($OEL_{\text{долж.}} - V_{D\text{долж.}}$) и $\%_{\text{долж.}}$. При возможности должны указываться отдельно измеренная ОЕЛ и отношение V_A / OEL , хотя это остается на усмотрение специалиста. Также следует указать среднее значение V_I . Если ЖЕЛ измерялась отдельно, она

также должна быть указана для контроля точности измерения V_I . Кроме того, следует включить в протокол исследования комментарии относительно качества выполненных измерений. Полный перечень показателей и измерений, который должен быть в системах DL_{CO} , представлен в табл. 4. Хотя при интерпретации результатов исследования ФВД предпочтительно использовать Z-критерий, но, учитывая продолжающееся во многих лабораториях использование такого показателя, как $\%_{\text{долж.}}$, рекомендуется сохранить возможность представлять в протоколе как Z-критерий, так и $\%_{\text{долж.}}$.

Представление результатов

Несмотря на предложение стандартизованных форм протоколов, у производителей оборудования остается много вариантов представления результатов. Это связано прежде всего с желанием многих лабораторий функциональной диагностики иметь протоколы, соответствующие привычному для них формату. Общим требованием к формату всех электронных медицинских документов является их представление в формате PDF, однако также предлагаются универсальные форматы CSV или XML. Согласно этому формату, итоговый документ должен содержать, помимо результатов исследования, демографические данные пациента и параметры окружающей среды в таком виде, который позволил бы пользователю импортировать эти данные и, наоборот, экспортировать свои собственные данные в эту электронную форму. Файл с результатами должен содержать все сведения, необходимые для расчета показателей, приведенных в табл. 4. Для систем с RGA-анализаторами должны быть представлены массивы данных для потока, концентрации CO и индикаторного газа, которые должны быть скорректированы по автоматическому обнулению и калибровочным факторам с оптимальным сдвигом соответственно данной концентрации. Параметры потока должны соответствовать условиям ВTPS и данные должны включать «мертвое» пространство прибора, объем вымывания, объем альвеолярного образца, барометрическое давление и концентрации CO и индикаторного газа в конце выдоха перед вдыханием тестового газа. Производитель должен описать подробности формата представления результатов, чтобы пользователь мог импортировать эти данные. Полное описание файла для представления результатов дано в дополнительных материалах онлайн.

Должные величины

В настоящее время идет работа GLI над созданием современных величин $DL_{CO\text{долж.}}$ аналогично должным величинам для спирометрии [126]. Внедрение этих должных величин в клиническую практику — более сложный процесс, чем простое замещение коэффициентов в уравнениях, и необходимо иметь возможность поменять в системах DL_{CO} метод

² Pressure altitude calculator. National Oceanic and Atmospheric Administration.

Таблица 4
Требования к представлению результатов измерения
диффузионной способности легких
по монооксиду углерода
Table 4
DL_{CO} reporting requirements

Показатель*	Требования
DL _{CO} (некорректированная)	Обязательно
DL _{CO} (корректированная по P _B)	То же
DL _{CO} (НГН и / или Z-критерий)	– " –
DL _{CO} доп.	– " –
DL _{CO} доп., [†] скорректированное	Необязательно (если вносились какие-либо коррекции, требуется пояснить их)
DL _{CO} , %доп.	Обязательно
V _A (BTPS)	То же
V _A (НГН и / или Z-критерий)	– " –
V _A , %доп.	Необязательно
K _{CO}	Обязательно
K _{CO} (НГН и / или Z-критерий)	То же
K _{CO} доп.	– " –
K _{CO} , %доп.	– " –
P _B	– " –
t _{ВН}	– " –
V _I (BTPS)	– " –
Анатомическое «мертвое» пространство (по Фаулеру)	Обязательно для RGA-систем
ОЕЛ _{sb}	То же
Источник должных значений	Обязательно
Степень качества теста	Рекомендуется (включая % вариабельности в приемлемых маневрах DL _{CO})
Комментарии оператора	Обязательно (число маневров, число приемлемых маневров)
Графики	Обязательно (маневр полностью и график концентрации выдыхаемого газа относительно объема с указанием периода сбора образца в RGA-системах)
Hb	Необязательно (требуется, если показатель использовался для коррекции DL _{CO})
COHb	То же
Альтернативные расчеты (например, расчет DL _{CO} по методу «трех уравнений», нормализованный угол наклона фазы III)	Необязательно

Примечание: BTPS – температура тела, давление окружающей среды, насыщение водяным паром; НГН – нижняя граница нормы; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A – альвеолярный объем, K_{CO} – трансфер-коэффициент легких по монооксиду углерода; P_B – барометрическое давление; t_{ВН} – время задержки дыхания; V_I (BTPS) – объем вдоха в условиях BTPS; V_A (BTPS) – альвеолярный объем в условиях BTPS; ОЕЛ_{sb} – общая емкость легких, измеренная при оценке DL_{CO} методом одиночного вдоха; Hb – гемоглобин; COHb – карбоксигемоглобин; RGA – быстродействующие газоанализаторы; * – для DL_{CO}, V_A, K_{CO}, t_{ВН}, V_I, V_{O2} и ОЕЛ_{sb} представляют средние величины приемлемых и повторяемых маневров.
Notes. BTPS, body temperature, ambient pressure, saturated with water vapour; LLN, lower limit of normal; DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; V_A, alveolar volume; K_{CO}, transfer coefficient of the lung for carbon monoxide; P_B, barometric pressure; t_{ВН}, breath-hold time; V_I (BTPS), inspired volume under BTPS conditions; V_A (BTPS), alveolar volume under BTPS conditions; TLC_{sb}, single-breath total lung capacity; Hb: haemoglobin; COHb: carboxyhaemoglobin; RGA: rapidly responding gas analyser. *, for DL_{CO}, V_A, K_{CO}, t_{ВН}, V_I, V_{O2} and TLC_{sb} the average values from the acceptable and repeatable manoeuvres are reported.

вычисления должных. Перечень DL_{CO}доп., соответствующих стандартам измерения DL_{CO} (2005), приведен в табл. 5.

Таблица 5
Должные величины диффузионной способности легких
по монооксиду углерода по данным исследований,
соответствующих стандартам Американского
торакального и Европейского респираторного
обществ (2005)
Table 5
Reference values for DL_{CO} from studies that complied with
the 2005 American Thoracic Society / European
Respiratory Society DL_{CO} standards (2005)

Автор*	Страна	Возраст, годы	Мужчины	Женщины
[127] (2008)	Австралия	45–71	498	474
[128]** (2011)	Нидерланды	7–18	278	265
[129]** (2012)	Испания	65–85	169	262
[130] (2012)	США и Австралия	5–19	225	254
[131] (2014)	Дания	5–17	–	–
n = 297				
[132] (2015)	Греция	18–91	234	233
[133] (2016)	Бельгия	20–80	128	124

Примечание: DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода;

* – включались только исследования с участием ≥ 100 мужчин и 100 женщин.

Все должные величины получены для представителей европеоидной расы.

** – тестовый газ содержал 19 % кислорода (во всех остальных исследованиях тестовый газ содержал 21% кислорода).

Notes. DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *, only studies with at least 100 males and 100 females are included. All of these reference values were derived using caucasian subjects. **, test gas contained 19% oxygen (all other studies used test gas with 21% oxygen).

Резюме

Целью внедрения новых стандартов является не замена старого оборудования с камерами или мешками для сбора образца альвеолярного газа. В стандартах ATS / ERS (2005) описан именно такой тип приборов. Уже сегодня понятно, что некоторые системы измерения DL_{CO}, соответствующие стандартам ATS / ERS (2005), могут по-прежнему использоваться в практике, но при этом новое оборудование должно соответствовать новым стандартам или даже превосходить их. В некоторых используемых сегодня системах для того чтобы они соответствовали новым стандартам, достаточно обновить программное обеспечение.

Отмечено, что изменения в стандартах DL_{CO} не влияют на использование должных величин. В целом у нормальных здоровых лиц ФВД измеряется более точно, чем у пациентов с заболеваниями органов дыхания, поэтому те изменения, которые призваны улучшить измерение DL_{CO}, будут менее значимы для здоровых лиц, для которых можно и дальше использовать должные величины, разработанные для более старых систем. Уже сегодня известна систематическая разница между DL_{CO}доп., связанной с оборудованием и методикой расчета, которая влияет на их практическое применение. Некоторые должные величины, применяемые в настоящее время, были разработаны до публикации стандартов ATS / ERS (2005) [4]. Таким образом, назрела насущная необходимость в надежных величинах DL_{CO}доп., пригодных для всех групп пациентов.

Технологический прогресс опережает разработку новых рекомендаций и стандартов, поэтому обнов-

ление стандартов DL_{CO} требуется для оптимального использования существующих и доступных в клинической практике технологий. Рекомендации и стандарты должны не сдерживать прогресс в улучшении исследований ФВД, а служить для непрерывного улучшения качества измерения DL_{CO} .

Рекомендации для дальнейших исследований

При подготовке данных технических стандартов были определены следующие направления для дальнейших исследований с целью восполнения пробелов в знаниях и последующей разработки более детальных рекомендаций:

1. Исследовать DL_{CO} у здоровых добровольцев в других этнических группах, помимо европеоидной расы, с широким возрастным диапазоном для валидации применения должных величин, рассчитанных для европеоидной расы, либо для разработки специальных должных величин для каждой этнической группы.
2. Разработать стандартизованную форму представления результатов исследования ФВД, которая использовалась бы по умолчанию во всех лабораториях функциональной диагностики и в электронных системах медицинской документации.
3. Установить влияние барометрического давления на DL_{CO} у здоровых лиц и больных ХОБЛ на разной высоте над уровнем моря (до 2 500 м) для подтверждения или замены уравнений (40) и (41).
4. Установить влияние ожирения на $V_{D_{anat}}$, OEL_{sb} и DL_{CO} .
5. Установить, какой способ измерения Hb более подходит для анализа DL_{CO} — в капиллярной (при уколе фаланги пальца) или венозной крови (при пункции вены) — и выполнить исследования для подтверждения или пересмотра взаимосвязи между Hb и DL_{CO} в уравнениях (31) и (32).
6. Определить нормальный уровень Hb в разных этнических группах и разных географических зонах.
7. Протестировать предлагаемую шкалу качества измерения DL_{CO} в крупных клинических базах данных как для классических систем измерения DL_{CO} , так и для систем с RGA-анализаторами.
8. Определить влияние гиперкапнии на измерение DL_{CO} .
9. Установить чувствительность и пределы линейности газоанализатора с помощью разведения тестового газа в калибровочном шприце.
10. Определить повторяемость V_A и OEL_{sb} , рассчитанных с помощью уравнения (26), в котором используются все данные концентрации индикаторного газа в течение всего маневра.

Помимо этих направлений, также существует потребность в интерпретации результатов измерения ФВД в целом и DL_{CO} в частности.

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.,
к. м. н. Черняка А.В.

Adapted translation — Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine;
Alexander V. Chernyak, Candidate of Medicine

Список сокращений

ЖЕЛ — жизненная емкость легких
НГН — нижняя граница нормы
ОЕЛ — общая емкость легких
ОЕЛsb — общая емкость легких, измеренная при оценке DL_{CO} методом одиночного вдоха
ООЛ — остаточный объем легких
ФВД — функция внешнего дыхания
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
АТР — температура, давление и влажность окружающей среды
АТРD — условия отсутствия влажности
ATS (*American Thoracic Society*) — Американское торакальное общество
BTPS — температура тела, давление окружающей среды, насыщение водяным паром
СО — монооксид углерода
СОHb — карбоксигемоглобин
 $D_M, \theta \cdot V_C$ — компоненты DL_{CO}
 DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода
ERS (*European Respiratory Society*) — Европейское респираторное общество
 F_{ACO} — альвеолярная фракция монооксида углерода в сухом газе
 F_{ACO_2} — фракция углекислого газа в альвеолярном образце
 $F_{ACO,0}$ — фракционные концентрации монооксида углерода в альвеолярном объеме в момент времени 0
 $F_{ACO,t}$ — фракционные концентрации монооксида углерода в альвеолярном объеме в момент времени t
 F_{ICO} — фракция монооксида углерода во вдыхаемом тестовом газе
flow (t) — поток в любой момент времени t
GLI (*The Global Lung Function Initiative*) — Глобальная инициатива по легочной функции
Hb — гемоглобин
 K_{CO} — трансфер-коэффициент легких по монооксиду углерода
 P_{AO_2} — альвеолярное напряжение кислорода
 P_{ACOS} — альвеолярное напряжение диоксида углерода
 P_B — барометрическое давление
 P_{H_2O} — давление водяного пара
RGA (*rapidly responding gas analysers*) — быстродействующие анализаторы
STPD — условия стандартной температуры, давления и отсутствия влажности
 t_0 — время начала вдоха газовой смеси
 t_{BH} — время задержки дыхания
 t_f — время окончания выдоха
 t_i — время вдоха
 TL_{CO} — трансфер-фактор

$V_{\text{сe}}$ — средняя концентрация индикаторного газа к концу выдоха

$Tr(t)$ — концентрация индикаторного газа в любой момент времени t (с коррекцией по условиям ВТПС)

V_A — альвеолярный объем

$V_{A\text{ВТПС}}$ — альвеолярный объем в условиях ВТПС

V_{Amb} — величина V_A , рассчитанная отдельно от других показателей методом множественного дыхания

$V_{A\text{plethys}}$ — величина V_A , рассчитанная отдельно от других показателей методом бодиплетизмографии

V_{Asb} — классическое определение альвеолярного объема

V_D — объем «мертвого» пространства

$V_{D\text{anat}}$ — анатомическое «мертвое» пространство

$V_{D\text{equip}}$ — «мертвое» пространство оборудования

V_E — объем, выдыхаемый от уровня, достигнутого при задержке дыхания максимального объема

$V_{\text{сe}}$ — конечный экспираторный легочный объем

V_I — объем вдоха

$V_{I\text{ATPD}}$ — объем вдоха в условиях АТРС

$V_{I\text{ВТПС}}$ — объем вдоха в условиях ВТПС

V_{ISRV} — остаточный объем мешка для сбора образца и его соединений

$V(t)$ — абсолютный объем легких в любой момент времени t

Литература / References

- Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J. Physiol. (Lond.)* 1914; 49 (4): 271–300.
- Ogilvie C.M., Forster R.E., Blakemore W.S., Morton J.W. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.* 1957; 36 (1, Pt 1): 1–17. DOI: 10.1172/JCI103402.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): pii: 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- MacIntyre N., Crapo R., 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.
- American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique: 1995 update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (6, Pt 1): 2185–2198. DOI: 10.1164/ajrccm.152.6.8520796.
- Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer P.H. et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur. Respir. J.* 1993; 16 (Suppl.): 41–52.
- Forster R.E. Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity. *Physiol. Rev.* 1957; 37 (4): 391–452. DOI: 10.1152/physrev.1957.37.4.391.
- MacIntyre N.R. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *Respir. Care.* 1989; 34: 489–499.
- Crapo R.O., Forster R.E. 2nd. Carbon monoxide diffusing capacity. *Clin. Chest Med.* 1989; 10 (2): 187–198.
- Wilson A.F., Hearne J., Brennen M., Alfonso R. Measurement of transfer factor during constant exhalation. *Thorax.* 1994; 49 (11): 1121–1126.
- Leathart G.L. Steady-state diffusing capacity determined by a simplified method. *Thorax.* 1962; 17 (4): 302–307. DOI: 10.1136/thx.17.4.302.
- Meyer M., Scheid P., Riepl G. et al. Pulmonary diffusing capacities for O_2 and CO measured by a rebreathing technique. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981; 51 (6): 1643–1650. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.6.1643.
- Weibel E.R. Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity: I. Model and method. *Respir. Physiol.* 1971; 11 (1): 54–75. DOI: 10.1016/0034-5687(70)90102-7.
- Forster R.E., Fowler W.S., Bates D.V., van Lingen B. The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath-holding. *J. Clin. Invest.* 1954; 33 (8): 1135–1145/DOI: 10.1172/JCI102987.
- MacIntyre N.R., Leatherman N., Deitz J.L. et al. Distribution and uptake of helium, carbon monoxide and acetylene in the lungs during high frequency oscillatory ventilation. *Respir. Physiol.* 1986; 63 (2): 201–212.
- Comroe J.H. Jr. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111 (2): 225–228.
- Roughton F.J., Forster R.E. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1957; 11 (2): 290–302. DOI: 10.1152/jappl.1957.11.2.290.
- Michaelson E.D., Sackner M.A., Johnson R.L. Jr. Vertical distribution of pulmonary diffusing capacity and capillary blood flow in man. *J. Clin. Invest.* 1973; 52 (2): 359–365. DOI: 10.1172/JCI107192.
- MacIntyre N.R., Nadel J.A. Regional diffusing capacity in normal lungs during a slow exhalation. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1982; 52 (6): 1487–1492. DOI: 10.1152/jappl.1982.52.6.1487.
- Hughes J.M., Pride N.B. In defense of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/V_A). *Eur. Respir. J.* 2001; 17286 (2): 168–174.
- Stam H., Versprille A., Bogaard J. The components of the carbon monoxide diffusing capacity in man dependent on alveolar volume. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (1): 17–22.
- Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir. Med.* 2000; 94 (1): 28–37. DOI: 10.1053/rmed.1999.0740.
- Filley G.F., MacIntosh D.J., Wright G.W. Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and during exercise. *J. Clin. Invest.* 1954; 33 (4): 530–539. DOI: 10.1172/JCI102923.
- Leech J.A., Martz L., Liben A., Becklake M.R. Diffusing capacity for carbon monoxide: the effects of different durations of breath-hold time and alveolar volume and of carbon monoxide back pressure on calculated results. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (5): 1127–1129.
- McGrath M.W., Thomson M.L. The effect of age, body size and lung volume change on alveolar-capillary permeability and diffusing capacity in man. *J. Physiol. (Lond.)* 1959; 146 (3): 572–582.
- Newth C.J., Cotton D.J., Nadel J.A. Pulmonary diffusing capacity measured at multiple intervals during a single exhalation in man. *J. Appl. Physiol.* 1977; 43 (4): 617–625. DOI: 10.1152/jappl.1977.43.4.617.

27. Graham B.L., Dosman J.A., Cotton D.J. A theoretical analysis of the single breath diffusing capacity for carbon monoxide. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1980; 27 (4): 221–227.
28. Huang Y.C., Helms M.J., MacIntyre N.R. Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting, supine positions and during mild exercise. *Chest.* 1994; 105 (2): 501–508.
29. Stam H., Kreuzer F.J., Versprille A. Effect of lung volume and positional changes on pulmonary diffusing capacity and its components. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71 (4): 1477–1488. DOI: 10.1152/jappl.1991.71.4.1477.
30. Stokes D.L., MacIntyre N.R., Nadel J.A. Nonlinear increases in diffusing capacity during exercise by seated and supine subjects. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981; 51 (4): 858–863. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.4.858.
31. Johnson R.L. Jr., Spicer W.S., Bishop J.M., Forster R.E. Pulmonary capillary blood volume, flow and diffusing capacity during exercise. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15: 893–902. DOI: 10.1152/jappl.1960.15.5.893.
32. Smith T.C., Rankin J. Pulmonary diffusing capacity and the capillary bed during Valsalva and Müller maneuvers. *J. Appl. Physiol.* 1969; 27 (6): 826–833. DOI: 10.1152/jappl.1969.27.6.826.
33. Cotes J.E., Snidal D.P., Shepard R.H. Effect of negative intra-alveolar pressure on pulmonary diffusing capacity. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15: 372–376. DOI: 10.1152/jappl.1960.15.3.372.
34. Cotton D.J., Mink J.T., Graham B.L. Effect of high negative inspiratory pressure on single breath CO diffusing capacity. *Respir. Physiol.* 1983; 54 (1): 19–29.
35. Cotton D.J., Prabhu M.B., Mink J.T., Graham B.L. Effects of ventilation inhomogeneity on DL_{CO} SB-3EQ in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73 (6): 2623–2630. DOI: 10.1152/jappl.1992.73.6.2623.
36. Cotton D.J., Prabhu M.B., Mink J.T., Graham B.L. Effect of ventilation inhomogeneity on “intra-breath” measurements of diffusing capacity in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75 (2): 927–932. DOI: 10.1152/jappl.1993.75.2.927.
37. Epler G.R., Saber F.A., Gaensler E.A. Determination of severe impairment (disability) in interstitial lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121 (4): 647–659.
38. Viegi G., Paoletti P., Di Prediletto R. et al. Carbon monoxide diffusing capacity, other indices of lung function, and respiratory symptoms in a general population sample. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (4, Pt 1): 1033–1039. DOI: 10.1164/ajrccm/141.4_Pt_1.1033.
39. Nordenfelt I., Svensson G. The transfer factor (diffusing capacity) as a predictor of hypoxemia during exercise in restrictive and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Physiol.* 1987; 7 (5): 423–430.
40. Gelb A.F., Gold W.M., Wright R.R. et al. Physiologic diagnosis of subclinical emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 107 (1): 50–63.
41. Rosenberg E., Young R.C. Jr. Potential value of diffusing capacity per liter of lung volume (DL/V_A) for early detection of alveolar capillary defects. *Lung.* 1979; 157 (1): 23–29.
42. Renzetti A.D., Bleecker E.R., Epler G.R. et al. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133 (6): 1205–1209.
43. Owens G.R., Rogers R.M., Pennock B.E., Levin D. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310 (19): 1218–1221. DOI: 10.1056/NEJM198405103101903.
44. Morrison N.J., Abboud R.T., Ramadan F. et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139 (5): 1179–1187. DOI: 10.1164/ajrccm/139.5.1179.
45. Gould G.A., Redpath A.T., Ryan M. et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 141–146. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/4/2/141.full.pdf>
46. Bates D. Uptake of CO in health and emphysema. *Clin. Sci.* 1952; 11: 21–32.
47. Clausen J.L., Zarins L.P., eds. Pulmonary function testing guidelines and controversies: equipment, methods and normal values. New York: Academic Press; 1982.
48. Quanjer P.H. Standardized lung function testing. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (Suppl. 5): 39–44.
49. Morris A., Kanner R.E., Crapo R. et al. Clinical pulmonary function testing: a manual of uniform laboratory procedures. The 2nd Edition. Salt Lake City: Intermountain Thoracic Society; 1984.
50. Cotes J., ed Lung function: Assessment and Application in Medicine. The 5th Edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1993.
51. Cotes J. Effect of variability in gas analysis on the reproducibility of the pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Thorax.* 1963; 18: 151–154. DOI: 10.1136/thx.18.2.151.
52. Chinn D.J., Naruse Y., Cotes J.E. Accuracy of gas analysis in lung function laboratories. *Thorax.* 1986; 41 (2): 133–137. DOI: 10.1136/thx.41.2.133
53. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Implementing the three-equation method of measuring single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Can. Respir. J.* 1996; 3 (4): 247–257. DOI: 10.1155/1996/567450.
54. Gardner R.M., Clausen J.L., Crapo R.O. et al. Quality assurance in pulmonary function laboratories. ATS position paper. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134 (3): 625–627.
55. Glissmeyer E.W., Jensen R.L., Crapo R.O. et al. Initial testing with a carbon monoxide diffusing capacity simulator. *J. Invest. Med.* 1999; 47: 37A.
56. Hegewald M.J., Jensen R.L., Teeter J.G. et al. Long-term intersession variability for single-breath diffusing capacity. *Respiration.* 2012; 84 (5): 377–384. DOI: 10.1159/00034699.
57. Okubo T., Lenfant C. Calibration of gas chromatograph without standardized gas mixtures. *Respir. Physiol.* 1968; 4 (2): 255–259.
58. Jensen R.L., Crapo R.O. Diffusing capacity: how to get it right. *Respir. Care.* 2003; 48 (8): 777–782. Available at: http://rc.rcjournal.com/content/48/8/777?ijkey=56e479eaa589c562ad77ade6cdc8206525bdf8ad&keytype2=tf_ipsecsha
59. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
60. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 153–161. DOI: 10.1183/09031936.05.00034505.
61. Kendrick A.H., Johns D.P., Leeming J.P. Infection control of lung function equipment: a practical approach. *Respir. Med.* 2003; 97 (11): 1163–1179. DOI: 10.1016/S0954-6111(03)00223-3.

62. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1504–1510. DOI: 10.1164/rccm.2108071.
63. Sansores R.H., Pare P.D., Abboud R.T. Acute effect of cigarette smoking on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (4): 951–958. DOI: 10.1164/ajrccm/146.4.951.
64. Knudson R.J., Kaltenborn W.T., Burrows B. The effects of cigarette smoking and smoking cessation on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in asymptomatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (3): 645–651. DOI: 10.1164/ajrccm/140.3.645.
65. Sansores R.H., Pare P., Abboud R.T. Effect of smoking cessation on pulmonary carbon monoxide diffusing capacity and capillary blood volume. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (4): 959–964. DOI: 10.1164/ajrccm/146.4.959.
66. Zavorsky G.S. The rise in carboxyhemoglobin from repeated pulmonary diffusing capacity tests. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2013; 186 (1): 103–108. DOI: 10.1016/j.resp.2013.01.001.
67. Wise R.A., Teeter J.G., Jensen R.L. et al. Standardization of the single-breath diffusing capacity in a multicenter clinical trial. *Chest.* 2007; 132 (4): 1191–1197. DOI: 10.1378/chest.07-0455.
68. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Improved accuracy and precision of single-breath CO diffusing capacity measurements. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981; 51 (1): 1306–1313. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.5.1306.
69. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Overestimation of the single-breath carbon monoxide diffusing capacity in patients with air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129 (3): 403–408.
70. Cotton D.J., Soparkar G.R., Graham B.L. Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med. Clin. North Am.* 1996; 80 (3): 549–564.
71. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Effect of breath-hold time on DL_{CO} (SB) in patients with airway obstruction. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58 (4): 1319–1325. DOI: 10.1152/jappl.1985.58.4.1319.
72. Jones R.S., Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.* 1961; 46: 131–143.
73. Chinn D.J., Harkawat R., Cotes J.E. Standardization of single-breath transfer factor (TLCO); derivation of breath-holding time. *Eur. Respir. J.* 1992; 5 (4): 492–498. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/5/4/492?ijkey=cd3a5ea09782d695a9b84a6cb9f56925911e3f46&keytype=tf_ipsecsha.
74. Ferris B.G. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118 (6, Pt 2): 1–120.
75. Huang Y.C., MacIntyre N.R. Real-time gas analysis improves the measurement of single-breath diffusing capacity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (4): 946–950. DOI: 10.1164/ajrccm/146.4.946.
76. Comroe J.H. Physiology of respiration: an introductory text. The 2nd Edition. Chicago: Year Book Medical Publisher; 1974.
77. Welle I., Eide G.E., Bakke P., Gulsvik A. Applicability of the single-breath carbon monoxide diffusing capacity in a Norwegian Community Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1745–1750. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9712123.
78. Fowler W.S. Lung function studies. II. The respiratory dead space. *Am. J. Physiol.* 1948; 154 (3): 405–416.
79. Stuart-Andrews C.R., Kelly V.J., Sands S.A. et al. Automated detection of the phase III slope during inert gas washout testing. *J. Appl. Physiol.* 2012; 112 (6): 1073–1081. DOI: 10.1152/jappphysiol.00372.2011.
80. Salvador-Ong R., Dijkers E., van Steenwijk R. et al. Single-breath diffusion: comparison between helium and methane as tracer gases in COPD and healthy controls. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P1271.
81. Cinkotai F.F., Thomson M.L. Diurnal variation in pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide. *J. Appl. Physiol.* 1966; 21 (2): 539–542.
82. Frey T.M., Crapo R.O., Jensen R.L., Elliott C.G. Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: is it real? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136 (6): 1381–1384. DOI: 10.1164/ajrccm/136.6.1381.
83. Sansores R.H., Abboud R.T., Kennell C., Haynes N. The effect of menstruation on the pulmonary carbon monoxide diffusing capacity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (1): 381–384. DOI: 10.1164/ajrccm.152.1.7599851.
84. Peavy H.H., Summer W.R., Gurtner G. The effects of acute ethanol ingestion on pulmonary diffusing capacity. *Chest.* 1980; 77 (4): 488–492.
85. Simeone F., Wiese J., Glindmeyer H., Lasky J. The effects of ethanol ingestion on the accuracy of pulmonary diffusing capacity measurement. *Chest.* 2005; 128 (6): 3875–3880. DOI: 10.1378/chest.128.6.3875.
86. Iversen E.T., Sørensen T., Heckscher T., Jensen J.I. Effect of terbutaline on exercise capacity and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 1999; 177 (4): 263–271. DOI: 10.1007/PL00007646.
87. Yang J., Stanton J., Wang L. et al. Effect of salbutamol on the measurement of single-breath diffusing capacity. *Respirology.* 2013; 18 (8): 1223–1229. DOI: 10.1111/resp.12125.
88. Baldi S., Fracchia C., Bruschi C. et al. Effect of bronchodilation on single breath pulmonary uptake of carbon monoxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006; 1 (4): 477–483.
89. 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.
90. Robinson P.D., Latzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
91. Paoletti P., Viegi G., Pistelli G. et al. Reference equations for the single-breath diffusing capacity. A cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (4): 806–813.
92. Knudson R.J., Kaltenborn W.T., Knudson D.E., Burrows B. The single-breath carbon monoxide diffusing capacity. Reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (4): 805–811.
93. Miller A., Thornton J.C., Warshaw R. et al. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (3): 270–277.

94. Crapo R.O., Morris A.H. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123 (2): 185–189.
95. Morris A.H., Crapo R.O. Standardization of computation of single-breath transfer factor. *Bull. Eur. Physiopath. Respir.* 1985; 21 (2): 183–189.
96. Horstman M.J., Mertens F.W., Schotborg D. et al. Comparison of total-breath and single-breath diffusing capacity in healthy volunteers and COPD patients. *Chest.* 2007; 131 (1): 237–244. DOI: 10.1378/chest.06-1115.
97. Graham B.L., Buchanan P.R., Withy S.J., Harris E.A. Data acquisition from a multiplex, quadruple mass spectrometer. *Clin. Phys. Physiol. Meas.* 1985; 6 (1): 17–25.
98. Hughes J.M., Pride N.B. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}) in relation to its KCO and VA components. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (2): 132–139. DOI: 10.1164/rccm.201112-2160CI.
99. Cotton D.J., Graham B.L. The usefulness of KCO is questionable. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (6): 660. DOI: 10.1164/ajrccm.187.6.660.
100. Chinn D.J., Cotes J.E., Flowers R. et al. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: validation, reference values and applications of a new linear model to replace KCO (TL/VA). *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (6): 1269–1277. DOI: 10.1183/09031936.96.09061269.
101. Stam H., Splinter T.A., Versprille A. Evaluation of diffusing capacity in patients with a restrictive lung disease. *Chest.* 2000; 117 (3): 752–757. DOI: 10.1378/chest.117.3.752.
102. Verbanck S., Schuermans D., Van Malderen S. et al. The effect of conductive ventilation heterogeneity on diffusing capacity measurement. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104 (4): 1094–1100. DOI: 10.1152/japplphysiol.00917.2007.
103. Thompson B.R., Prisk G.K., Peytonc P. et al. Inhomogeneity of ventilation leads to unpredictable errors in measured DL_{CO}. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 146 (2-3): 205–214. DOI: 10.1016/j.resp.2004.12.001.
104. Buist A.S., Ross B.B. Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108 (5): 1078–1087.
105. Cotton D.J., Mink J.T., Graham B.L. Nonuniformity of diffusing capacity from small alveolar gas samples is increased in smokers. *Can. Respir. J.* 1998; 5 (2): 101–108. DOI: 10.1155/1998/324920.
106. Wanger J., Irvin C. Comparability of pulmonary function results from 13 laboratories in a metropolitan area. *Respir. Care.* 1991; 36 (12): 1375–1382.
107. Gaensler E.A., Smith A.A. Attachment for automated single breath diffusing capacity measurement. *Chest.* 1973; 63 (2): 136–145. DOI: 10.1378/chest.63.2.136.
108. Punjabi N.M., Shade D., Patel A.M., Wise R.A. Measurement variability in single-breath diffusing capacity of the lung. *Chest.* 2003; 123 (4): 1082–1089. DOI: 10.1378/chest.123.4.1082.
109. Hathaway E.H., Tashkin D.P., Simmons M.S. Intra-individual variability in serial measurements of DL_{CO} and alveolar volume over one year in eight healthy subjects using three independent measuring systems. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (6): 1818–1822. DOI: 10.1164/ajrccm/140.6.1818.
110. Cooper B.G., Butterfield A.K. Quality control in lung function testing. ERS Buyers' Guide to Respiratory Care Products. 2009; 24–38. Available at: http://www.clinicalscience.org.uk/wp-content/uploads/2015/01/quality_control_in_lung_function_testing1.pdf
111. Viegi G., Baldi S., Begliomini E. et al. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide: effects of adjustment for inspired volume dead space, carbon dioxide, hemoglobin and carboxyhemoglobin. *Respiration.* 1998; 65 (1): 56–62. DOI: 10.1159/000029227.
112. Mohsenifar Z., Brown H.V., Schnitzer B. et al. The effect of abnormal levels of hematocrit on the single breath diffusing capacity. *Lung.* 1982; 160 (6): 325–330.
113. Clark E.H., Woods R.L., Hughes J.M. Effect of blood transfusion on the carbon monoxide transfer factor of the lung in man. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1978; 54: 627–631. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/f4cb/f235af6fb62a9a75fbd1517800adb063e033.pdf>
114. Cotes J.E., Dabbs J.M., Elwood P.C. et al. Iron-deficiency anaemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during sub-maximal exercise. *Clin. Sci.* 1972; 42 (3): 325–335.
115. Marrades R.M., Diaz O., Roca J. et al. Adjustment of DL_{CO} for hemoglobin concentration. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (1): 236–241. DOI: 10.1164/ajrccm.155.1.9001318.
116. Hollowell J.G., Van Assendelft O.W., Gunter E.W. et al. Hematological and iron-related analytes—Reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–1994. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat.* 2005; 11 (247). Available at: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_247.pdf
117. Kanner R.E., Crapo R.O. The relationship between alveolar oxygen tension and the single-breath carbon monoxide diffusing capacity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133 (4): 676–678.
118. Gray C., Zamel N., Crapo R.O. Effect of a simulated 3,048 meter altitude on the single-breath transfer factor. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1986; 22 (5): 429–431.
119. Coburn R.F., Forster R.E., Kane P.B. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J. Clin. Invest.* 1965; 44 (11): 1899–1910. DOI: 10.1172/JCI105296.
120. Viegi G., Paoletti P., Carrozzi L. et al. CO diffusing capacity in a general population sample: relationship with cigarette smoking and air-flow obstruction. *Respiration.* 1993; 60 (3): 155–161. DOI: 10.1159/000196192.
121. Mohsenifar Z., Tashkin D.P. Effect of carboxyhemoglobin on the single breath diffusing capacity: derivation of an empirical correction factor. *Respiration.* 1979; 37 (4): 185–191. DOI: 10.1159/000194025.
122. Frey T.M., Crapo R.O., Jensen R.L. et al. Adjustment of DL_{CO} for varying COHb, and alveolar PO₂ using a theoretical adjustment equation. *Respir. Physiol.* 1990; 81 (3): 303–311.
123. Gaensler E.A., Cadigan J.B. Jr, Ellicott M.F. et al. A new method for rapid precise determination of carbon monoxide in blood. *J. Lab. Clin. Med.* 1957; 49 (6): 945–957.
124. Henderson M., Aporthorp G.H. Rapid method for estimation of carbon monoxide in blood. *Br. Med. J.* 1960; 2: 1853–1854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2098603/pdf/brmedj03056-0043.pdf>
125. Jones R.H., Ellicott M.F., Cadigan J.B., Gaensler E.A. The relationship between alveolar and blood carbon monoxide concentrations during breathholding; simple estimation of COHb saturation. *J. Lab. Clin. Med.* 1958; 51 (4): 553–564.
126. 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): 1324–1343. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/40/6/1324?ijkey=a3193e5d11d4cfd267210d45f4344f69d02186d5&keytype=tf_ipsecsha
127. Thompson B.R., Johns D.P., Bailey M. et al. Prediction equations for single breath diffusing capacity (TLCO) in a middle aged caucasian population. *Thorax.* 2008; 63 (10): 889–893. Available at: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/63/10/889.full.pdf>
 128. Koopman M., Zanen P., Kruitwagen C.L. et al. Reference values for paediatric pulmonary function testing: the Utrecht dataset. *Respir. Med.* 2011; 105 (1): 15–23. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.07.020.
 129. Garcia-Rio F., Dorgham A., Galera R. et al. Prediction equations for single-breath diffusing capacity in subjects aged 65 to 85 years. *Chest.* 2012; 142 (1): 175–184. DOI: 10.1378/chest.11-2021.
 130. Kim Y.J., Hall G.L., Christoph K. et al. Pulmonary diffusing capacity in healthy Caucasian children. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (5): 469–475. DOI: 10.1002/ppul.21564.
 131. Thomas A., Hanel B., Marott J. et al. The single-breath diffusing capacity of CO and NO in healthy children of European descent. *PLoS One.* 2014; 9: e113177.
 132. Michailopoulos P., Kontakiotis T., Spyrtos D. et al. Reference equations for static lung volumes and TLCO from a population sample in northern Greece. *Respiration.* 2015; 89 (3): 226–234. DOI: 10.1159/000371469.
 133. Verbanck S., Van Muylem A., Schuermans D. et al. Transfer factor, lung volumes, resistance and ventilation distribution in healthy adults. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (1): 166–176. DOI: 10.1183/13993003.00695-2015.

Поступила 30.04.19
Received April 30, 2019

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает Вас принять участие в работе

XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания

29 октября –
1 ноября 2019 г.,
Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации (План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2019 год).

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, площадь Европы, 2, Деловой центр «Рэдиссон Славянская».

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи.

• Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преимущество оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – практики врача пульмонолога • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2019 г.) через сайт www.spulmo.ru Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 15 августа 2019 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором).

Заявку необходимо прислать до 1 октября 2019 г. по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: reg@efmedsys.ru
тел.: 8 800 234-6433, 8 (495) 761- 8314

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: pulcongress2019@yandex.ru
тел.: 8 (903) 132-7302, 8 (499) 113-3560

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос 7500 рублей.

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 5 октября 2019 г.

e-mail: pulmokongress@mail.ru
angelkam@yandex.ru

тел.: 8 (495) 730-5649, 8 (910) 465-1906

Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью

А.А.Бобылев^{1,2}, С.А.Рачина³, С.Н.Авдеев^{4,5}, Р.С.Козлов^{1,2}, М.В.Сухорукова¹, С.Б.Яцышина⁶, М.А.Елькина⁶, Т.А.Юданова⁷

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28;
- 2 – Межрегиональная ассоциация общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии»: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
- 4 – 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;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 6 – Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 111123, Москва, ул. Новогиревская, 3а;
- 7 – Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница»: 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27

Информация об авторах

Бобылев Андрей Анатольевич – к. м. н., научный сотрудник Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, координатор проектов Межрегиональной ассоциации общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии»; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: andrey.bobylev@antibiotic.ru

Рачина Светлана Александровна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.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

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Межрегиональной ассоциации общественных объединений «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению «Клиническая микробиология и антимикробная резистентность»; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Сухорукова Марина Витальевна – к. м. н., научный сотрудник Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: marina.sukhorukova@antibiotic.ru

Яцышина Светлана Борисовна – к. б. н., старший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (495) 974-96-46; e-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.ms

Елькина Мария Александровна – младший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (495) 974-96-46; e-mail: melkina@cmd.su

Юданова Татьяна Александровна – врач пульмонологического отделения Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница»; тел.: (4812) 55-65-56; e-mail: yudanovata@gmail.com

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний при внебольничной пневмонии (ВП) у пожилых пациентов. Определение спектра типичных возбудителей ВП у лиц данной категории позволит оптимизировать эмпирическую антибактериальную терапию заболевания. **Целью** исследования явилось изучение структуры возбудителей ВП у больных с ранее выявленной ХСН. **Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное клинико-микробиологическое исследование последовательно были включены пациенты ($n = 50$: 27 (54 %) женщин; средний возраст – $72,20 \pm 9,48$ года) с установленным диагнозом ХСН, госпитализированные с рентгенологически подтвержденной ВП. Все образцы мокроты, крови, мочи и орофарингеальные мазки получены до назначения системных антибактериальных препаратов. Для идентификации типичных бактериальных возбудителей (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, энтеробактерий и т. п.) использовалось культуральное исследование мокроты. Детекция *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и респираторных вирусов в мокроте или орофарингеальном образце проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для выявления растворимых антигенов *Legionella pneumophila* серогруппы 1 и *S. pneumoniae* в моче применялся иммунохроматографический тест. **Результаты.** Этиологический диагноз ВП установлен в 23 (46 %) случаях. Отмечено, что наиболее частым возбудителем заболевания оказался *S. pneumoniae* – в 16 (69,7 %) случаев. У 3 (13,1 %) больных идентифицированы респираторные вирусы (вирус парагриппа типа 3, коронавирус и метапневмовирус человека). Частота выявления *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* и *Klebsiella pneumoniae* составила по 1 (4,3 %) случаю соответственно. Коинфекция *S. pneumoniae* и вируса парагриппа также зарегистрирована у 1 (4,3 %) пациента. **Заключение.** Продemonстрировано, что ведущими возбудителями ВП у взрослых госпитализированных пациентов с сопутствующей ХСН являлись *S. pneumoniae* и респираторные вирусы. В связи с ограничениями для культурального исследования мокроты у значительной части пожилых больных необходимо более широкое внедрение в клиническую практику иммунохроматографического теста на пневмококковую антигенурию. Атипичные микроорга-

низмы (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) в данной субпопуляции диагностического значения не имели, поэтому рутинное применение ПЦР-диагностики для их идентификации и анализа на легионеллезную антигенурию может быть неоправданным.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, этиология, микробиологическая диагностика.

Для цитирования: Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Яцышина С.Б., Елькина М.А., Юданова Т.А. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 293–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301

Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure

Andrey A. Bobylev^{1,2}, Svetlana A. Rachina³, Sergey N. Avdeev^{4,5}, Roman S. Kozlov^{1,2}, Marina V. Sukhorukova¹, Svetlana B. Yatsyshina⁶, Mariya A. El'kina⁶, Tat'yana A. Yudanova⁷

1 – Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia;

2 – Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy: ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia;

3 – The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

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

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

6 – Federal Central Institute of Epidemiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Novogireyevskaya 3a, Moscow, 111123, Russia;

7 – Smolensk Regional Teaching Hospital: prospekt Gagarina 27, Smolensk, 214018, Russia

Author information

Andrey A. Bobylev, Candidate of Medicine, Researcher, Research Center, Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Project Coordinator, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (4812) 45-06-02; e-mail: andrey.bobylev@antibiotic.ru

Svetlana A. Rachina, Doctor of Medicine, Professor, V.S.Moisev Department of Internal Medicine with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics, The Peoples' Friendship University of Russia; Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation; tel.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.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; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Rector of Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Director of Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Chief Specialist of Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 45-06-02; e-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Marina V. Sukhorukova, Candidate of Medicine, Researcher, Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 45-06-02; e-mail: marina.sukhorukova@antibiotic.ru

Svetlana B. Yatsyshina, Candidate of Biology, Senior Researcher, Division of Molecular Diagnosis and Epidemiology, Federal Central Institute of Epidemiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (495) 974-96-46; e-mail: svetlana.yatsyshina@pcr.msk

Mariya A. El'kina, Junior Researcher, Division of Molecular Diagnosis and Epidemiology, Federal Central Institute of Epidemiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (495) 974-96-46; e-mail: melkina@cmd.ru

Tat'yana A. Yudanova, physician, Pulmonology Department, Smolensk Regional Teaching Hospital; tel.: (4812) 55-65-56; e-mail: yudanovata@gmail.com

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is one of the most common comorbidities in elderly patients with community-acquired pneumonia (CAP). **The aim** of this study was to investigate etiology of CAP in patients with concomitant CHF. **Methods.** This prospective observational study involved adult hospitalized patients with CAP and concomitant CHF. CAP was confirmed by chest X-ray. Sputum samples or oropharyngeal swabs, blood and urine samples were collected in all eligible patients before starting the therapy with systemic antibiotics. Sputum was cultured for «typical» bacterial pathogens, such as *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriales*, etc., in accordance with standard methods and procedures. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and respiratory viruses in sputum or oropharyngeal swabs were identified using the real-time polymerase chain reaction (PCR). Urine samples were used to determine serogroup 1 *Legionella pneumophila* and *S. pneumoniae* soluble antigens using bedside immunochromatography. **Results.** Fifty patients were enrolled in the study. The mean age was 72.2 ± 9.5 years, 27 (54%) were females. The etiology of CAP was identified in 23 cases (46%). *S. pneumoniae* was the most common pathogen (16/23; 69.7%) followed by respiratory viruses (3/23; 13.1%), such as type 3 parainfluenza virus, coronavirus, human metapneumovirus; *Haemophilus influenzae* (1/23; 4.3%), *S. aureus* (1/23; 4.3%), and *Klebsiella pneumoniae* (1/23; 4.3%). *S. pneumoniae* and parainfluenza virus co-infection was diagnosed in one of 23 patients (4.3%). **Conclusion.** *S. pneumoniae* and respiratory viruses were predominant causative pathogens of CAP in hospitalized adults with concomitant CHF. Therefore, bedside tests for urine pneumococcal antigens should be used more widely considering difficult sputum expectoration in elderly. Atypical bacterial pathogens (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) were not identified in this study, so the routine PCR-test and urine tests for *L. pneumophila* antigens are thought to be not useful.

Key words: community-acquired pneumonia, chronic heart failure, etiology, microbiological detection.

For citation: Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Yatsyshina S.B., El'kina M.A., Yudanova T.A. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 293–301 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301

Внебольничная пневмония (ВП) занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания у взрослых в развитых странах, при этом заболеваемость существенно возрастает у лиц старше 60 лет [1]. Влияние фактора

коморбидности на этиологию ВП исследовалось для таких заболеваний и патологических состояний, как хроническая обструктивная болезнь легких, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, иммуносупрессия [2]. В то же время хрони-

ческая сердечная недостаточность (ХСН) считается одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у лиц с ВП, являясь независимым фактором риска (ФР) ее развития и предиктором неблагоприятного прогноза [3–5].

Несмотря на существенный прогресс клинической микробиологии, идентификация возбудителей ВП по-прежнему сопряжена с определенными трудностями. Установить достоверный этиологический диагноз заболевания в общей популяции не удастся в 40–60 % случаев [6–9]. У лиц старших возрастных групп, к которым относится подавляющее большинство больных ХСН, данный показатель может достигать 70 % [10]. Так, в исследованиях, непосредственной целью которых являлась верификация возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), даже при использовании всех доступных микробиологических методов определенный или предполагаемый возбудитель был идентифицирован у < 60 % пациентов [2, 11, 12].

Низкая эффективность этиологической диагностики ВП у пожилых больных с ХСН во многом обусловлена возрастными изменениями функционирования дыхательной системы. Угнетение кашлевого рефлекса препятствует экспекторации мокроты, которая может либо полностью отсутствовать, либо отделяться в недостаточном для исследования количестве. Таким образом, проблематичным оказывается своевременное получение репрезентативного респираторного образца, что существенно ограничивает использование культурального метода в этиологической диагностике ВП [9, 13, 14]. При высокой вероятности бактериальной колонизации ротоглотки, характерной для лиц старших возрастных групп, требуется более серьезный подход к интерпретации результатов культурального исследования мокроты, в частности, критической оценки этиологической значимости выделенных микроорганизмов [15].

Актуальность изучения спектра возбудителей ВП, возникшей на фоне сопутствующей ХСН, обусловлена в первую очередь необходимостью оптимизации эмпирической антимикробной терапии (АМТ), т. к. возможности назначения этиотропного лечения у данной больных категории ограничены указанными объективными трудностями.

Целью исследования явилось изучение структуры возбудителей ВП у госпитализированных взрослых больных с ранее выявленной ХСН.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное клинко-микробиологическое исследование последовательно были включены пациенты ($n = 50$) старше 45 лет (средний возраст – $72,20 \pm 9,48$ года) с ХСН II–IV функционального класса (ФК), госпитализированные в лечебно-профилактические учреждения Смоленска с диагнозом ВП в 2013–2018 гг. Исходные демографические, анамнестические и клинические характеристики рассматриваемой популяции представлены в табл. 1.

Таблица 1
Исходная характеристика включенных в исследование больных ($n = 50$) внебольничной пневмонией в сочетании с хронической сердечной недостаточностью

Table 1
Baseline characteristics of patients with comorbidity of community-acquired pneumonia and chronic heart failure ($n = 50$)

Характеристика		Число больных	Удельный вес, %
Пол:			
• женский		27	54
• мужской		23	46
ФК ХСН	II	34	68
	III	12	24
	IV	4	8
	> 1 доли	24	48
Локализация пневмонической инфильтрации	правая верхняя доля	4	8
	средняя доля	3	6
	правая нижняя доля	8	16
	левая верхняя доля	5	10
	левая нижняя доля	6	12
Наличие плеврита / гидроторакса		17	34
Локализация плеврита гидроторакса	правосторонний	8	16
	левосторонний	3	6
	двусторонний	6	12

Примечание: ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Наличие ХСН подтверждалось на основании данных медицинской документации (с длительностью анамнеза заболевания ≥ 3 мес.) и соответствовало критериям, представленным в национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов [16]. Диагностика ВП основывалась на анамнезе, клинических данных, рутинных лабораторных исследованиях, результатах рентгенографии в 1–2 проекциях или мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и соответствовала национальным клиническим рекомендациям [17].

У пациентов до начала системной АМТ осуществлялось получение свободно отделяемой или индуцированной мокроты (при ее наличии) для бактериологического анализа. При тяжелом течении заболевания или по клиническим показаниям дополнительно культуральным методом исследовались ≥ 2 образцов венозной крови из периферических вен. Получение образцов для микробиологического исследования осуществлялось как можно раньше – с момента верификации диагноза ВП и не позднее 24 ч с момента госпитализации.

В рамках микробиологического исследования выполнялись бактериоскопия мазков мокроты, окрашенных по Граму для оценки ее качества, посев клинического материала, выделение и идентификация возбудителей согласно общепринятым методам.

Для получения культур аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов использовались селективные и дифференциально-диагностические среды. Критерием качества респираторного образца считалось выявление при просмотре ≥ 10 полей зрения под малым увеличением микроскопа ≥ 25 полиморфноядерных лейкоцитов и < 10 эпителиальных клеток.

У большинства пациентов проводился иммунохроматографический экспресс-тест на выявление растворимых антигенов *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella pneumophila* серогруппы 1 в моче с использованием коммерческих наборов *BinaxNOW® S. pneumoniae* и *BinaxNOW® Legionella* (Alere Scarborough, Inc. США).

Выявление атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) и респираторных вирусов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве образцов для исследования использовалась мокрота, при ее отсутствии — орофарингеальный мазок, а также цельная кровь. Исследование образцов осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени в соответствии с инструкциями к наборам реагентов. Использовались наборы АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL, АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae* / *Chlamydia pneumoniae*-FL, АмплиСенс® *Influenza virus A/B*-FL, АмплиСенс® *Influenza virus A/H1-swine*-FL (АмплиСенс, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), Россия), с помощью которых выявлялись нуклеиновые кислоты основных респираторных вирусов и бактерий. В количественном формате методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации также выявлялась ДНК *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (АмплиСенс® Пневмо-квант-FL), *Staphylococcus aureus* (АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL).

Культуральное исследование мокроты и крови, а также иммунохроматографические экспресс-тесты на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* в моче проводились в микробиологической лаборатории Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (Смоленск). ПЦР-диагностика респираторных образцов и крови выполнялась в ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва).

Этиологический диагноз считался достоверным при выявлении клинически значимых возбудителей культуральным методом в крови и положительных экспресс-тестах на пневмококковую и легионеллезную антигенурию, вероятным — при обнаружении в качественном образце мокроты типичных бактериальных возбудителей при культуральном исследовании, респираторных вирусов и атипичных возбудителей — методом ПЦР. Для оценки перспектив повышения эффективности этиологической диагностики ВП проводилось сопоставление результатов

идентификации типичных бактериальных возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*) различными методами (культуральная диагностика, экспресс-тесты vs ПЦР).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета *Statistica 6.0*. С учетом нормальности распределения сводные статистические данные были представлены количеством единиц наблюдений, средним значением и стандартным отклонением, данные по категориальным переменным — абсолютными и относительными частотами.

Результаты и обсуждение

В группе обследуемых преобладали больные с умеренно выраженными проявлениями ХСН (II ФК). Развитие кардиальной дисфункции преимущественно было связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (96 %), редкими причинами являлись дилатационная кардиомиопатия (2 %) и приобретенный порок сердца (2 %). У 47 (94 %) из 50 пациентов отмечено нетяжелое течение пневмонии. При оценке рентгенологической картины ВП монолобарное поражение паренхимы легких регистрировалось практически с той же частотой, что би- и мультилобарное — в 24 (48 %) и 26 (52 %) случаях соответственно. При локализации воспалительного процесса в 1 доле правосторонняя инфильтрация выявлялась в 15 (30 %) случаев, левосторонняя — в 11 (22 %). Альвеолярный тип пневмонической инфильтрации отмечен у 30 (60 %) пациентов, интерстициальный — у 16 (32 %), инфильтративные изменения обоих типов — у 4 (8 %). Скопление жидкости в плевральной полости определялось у 1/3 больных. При этом односторонний экссудативный плеврит / гидроторакс выявлялся чаще, чем двусторонний — 11 (22 %) и 6 (12 %) случаях соответственно.

Частота применения и эффективность различных методов микробиологической диагностики ВП представлена в табл. 2.

Самым распространенным микробиологическим методом в представленной работе оказалось определение растворимого антигена *S. pneumoniae* в моче (выполнено у 94 % больных), а наиболее результативным — ПЦР-исследование мокроты (положительный результат получен в 75 % случаев).

Следует подчеркнуть, что при интерпретации этиологической структуры ВП учитывались только результаты ПЦР-диагностики на наличие атипичных бактериальных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) и респираторных вирусов в мокроте. При выявлении данных возбудителей в орофарингеальном мазке они рассматривались как коинфекция и в общую этиологическую структуру ВП не включались.

Этиологический диагноз ВП (достоверный и вероятный) был верифицирован в 23 (46 %) из 50 случаев. Структура возбудителей пневмонии у больных данной категории представлена на рисунке.

Таблица 2

Частота применения и эффективность различных методов микробиологической диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности; n (%)

Table 2

Frequency of use and efficacy of different methods of microbiological diagnosis of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure; n (%)

Метод	Частота применения	Положительный результат	Отрицательный результат
Бактериоскопия и культуральное исследование мокроты	23 (46)	9 (39,1)	14 (60,8)
Культуральное исследование крови	8 (16)	0	8 (100)
Исследование мокроты методом ПЦР	16 (32)	12 (75)	4 (26,7)
Исследование орофарингеального образца методом ПЦР	11 (22)	7 (63,6)	4 (36,4)
Исследование крови методом ПЦР	26 (52)	0	26 (100)
Определение антигена <i>S. pneumoniae</i> в моче	47 (94)	14 (29,8)	33 (70,2)
Определение антигена <i>L. pneumophila</i> в моче	30 (60)	0	30 (100)

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Наиболее частыми возбудителями ВП у пациентов с ХСН оказались *S. pneumoniae* и респираторные вирусы, среди которых в мокроте были идентифицированы метапневмовирус ($n = 1$), коронавирус в сочетании с 7 lg ДНК *S. pneumoniae* и 8 lg ДНК *H. influenzae* ($n = 1$) и вирус парагриппа человека 3-го типа в ассоциации с 7 lg ДНК *S. pneumoniae* ($n = 1$).

Таким образом, на долю пневмококка и респираторных вирусов (в виде моноинфекции и ассоциаций) приходилось 87,1 % случаев пневмонии установленной этиологии. *H. influenzae*, *S. aureus*, энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae*) идентифицировались в единичных случаях.

Результаты выявления различных микроорганизмов в респираторных образцах методом ПЦР представлены в табл. 3.

Дополнительно при исследовании мазков из ротоглотки у 3 пациентов выявлены риновирусы (в 1 случае – в сочетании с 4 lg ДНК *S. pneumoniae* и 5 lg *H. influenzae*) и вирус парагриппа человека 3-го типа (в 1 случае – в ассоциации с 8 lg ДНК *S. pneumoniae*).

Данные табл. 3 свидетельствуют о высокой частоте выявления в респираторных образцах ДНК *S. pneumoniae* и респираторных вирусов, которые выделялись в виде моноинфекции или ассоциаций с различными микроорганизмами в 14 (73,6 %) из 19 случаев.

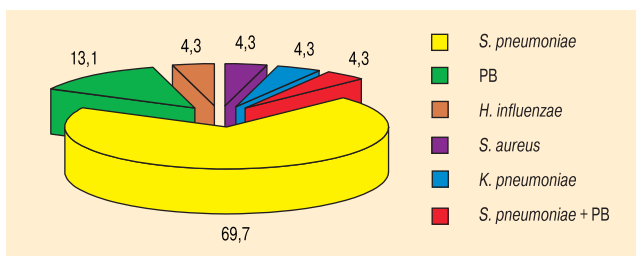


Рисунок. Структура возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($n = 23$); % случаев

Примечание: PB – респираторные вирусы.

Figure. Prevalence of different causative pathogens of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure ($n = 23$), %

В табл. 4 представлен анализ соответствия результатов различных методов при выявлении типичных бактериальных возбудителей ВП – *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*.

ДНК *S. pneumoniae* выявлялась с положительным результатом культурального исследования ($n = 3$) и пневмококковой антигенурией ($n = 2$). В случае отрицательных результатов исследований (*S. pneumoniae* не выявлен при культуральном исследовании и выполнении экспресс-теста) ДНК методом ПЦР выявлялась дополнительно у 4 и 5 пациентов соответственно.

Объективные трудности верификации этиологии ВП у пациентов с ХСН во многом обусловлены физиологическими причинами, ассоциированными с возрастом. Это связано как со сложностями получения качественных респираторных образцов, так и с возможными ограничениями к применению инвазивных методов исследования (бронхоскопия с защищенной браш-биопсией или получение бронхо-

Таблица 3

Частота выявления различных микроорганизмов при исследовании респираторных образцов методом полимеразной цепной реакции ($n = 19$)

Table 3

Prevalence of different pathogens in respiratory samples using polymerase chain reaction ($n = 19$)

Наименование микроорганизма	Частота выявления	Исследуемый субстрат	
		мокрота	орофарингеальный образец
<i>S. pneumoniae</i>	4 (21,1)	3 (75)	1 (25)
<i>H. influenzae</i>	2 (10,5)	2 (100)	0
<i>S. aureus</i>	3 (15,8)	2 (66,7)	1 (33,3)
PB	3 (15,8)	1 (33,3)	2 (66,7)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1 (5,3)	0	1 (100)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	2 (10,5)	2 (100)	0
<i>S. pneumoniae</i> + PB	2 (10,5)	1 (50)	1 (50)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + PB	2 (10,5)	1 (50)	1 (50)

Примечание: PB – респираторные вирусы.

Таблица 4

Соответствие результатов различных микробиологических методов при выявлении типичных бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии

Table 4

Results of different diagnostic methods identifying typical bacterial pathogens in community-acquired pneumonia

Возбудитель	Метод											
	КИ + ЭМ (n = 18)				КИ + ПЦР мокроты (n = 16)				ЭМ + ПЦР мокроты (n = 16)			
	КИ (+) / ЭМ (+)	КИ (-) / ЭМ (-)	КИ (+) / ЭМ (-)	КИ (-) / ЭМ (+)	КИ (+) / ПЦР (+)	КИ (-) / ПЦР (-)	КИ (+) / ПЦР (-)	КИ (-) / ПЦР (+)	ЭМ (+) / ПЦР (+)	ЭМ (-) / ПЦР (-)	ЭМ (+) / ПЦР (-)	ЭМ (-) / ПЦР (+)
<i>S. pneumoniae</i>	3	14	1	0	3	9	0	4	2	9	0	5
<i>S. aureus</i>	–	–	–	–	1	12	0	3	–	–	–	–
<i>H. influenzae</i>	–	–	–	–	0	13	0	3	–	–	–	–

Примечание: КИ – культуральное исследование; ЭМ – экспресс-метод (выявление растворимого антигена *S. pneumoniae* в моче); ПЦР – полимеразная цепная реакция.

альвеолярного лаважа). В то же время своевременная идентификация возбудителей ВП в рассматриваемой популяции является чрезвычайно актуальной. При сопутствующей ХСН у пациентов с ВП прогноз ухудшается [5]. Часто используемые при лечении ВП антибактериальные препараты (АБП) – макролиды, респираторные хинолоны обладают потенциальной кардиотоксичностью, вероятность реализации которой у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы повышается [18, 19].

В представленной работе применялись все рекомендованные методы идентификации возбудителей ВП у взрослых, кроме серологического, – культуральное исследование мокроты, крови; исследования мокроты, орофарингеального образца, крови методом ПЦР; экспресс-тесты на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче. Варибельная частота применения отдельных методик была связана как с неодинаковой их доступностью в течение всего периода набора больных, так и с проблемами получения отдельных биологических субстратов (например, свободно отделяемой мокроты).

Эффективность микробиологической диагностики ВП у лиц с сопутствующей ХСН в представленной работе составила 46 %, что соответствовало результатам, полученным зарубежными авторами. Так, *A. Vila-Corcoles et al.* в эпидемиологическом исследовании ВП у пожилых лиц ($n = 358$) не моложе 65 лет, среди которых ХСН регистрировалась в 20,9 % случаев, этиологический диагноз был подтвержден у 36,6 % больных [12]. В работе, посвященной непосредственно микробиологической верификации тяжелой пневмонии у пациентов ($n = 104$) старческого возраста (не моложе 75 лет), 37,5 % из которых страдали ИБС и ХСН, возбудитель заболевания был идентифицирован в 53 % случаев [2]. Наконец, *G.L. Woods et al.* при сравнительной оценке эффективности эртапенема и цефтриаксона для лечения ВП у пожилых лиц ($n = 273$; средний возраст – 75 (65–96) лет, 22,3 % – с ХСН) определенный этиологический диагноз выявлен у 57,5 % больных, включенных в исследование [11].

Самым распространенным возбудителем ВП в изучаемой популяции оказался *S. pneumoniae*, частота идентификации которого в виде моно- и коинфек-

ции составила 73,9 %. При сравнительном анализе результатов, полученных другими авторами у пожилых пациентов (не моложе 65 лет), *S. pneumoniae* также являлся ведущим возбудителем ВП, однако его удельный оказался варибельным – 28,1 % (*A. Saito et al.*, госпитализированные и амбулаторные пациенты с ВП ($n = 114$); 38,4 % (*G.L. Woods et al.*, госпитализированные пациенты ($n = 351$), 23,9 % – с ХСН); 41,7 % (*M.A. García-Ordóñez et al.*, госпитализированные пациенты ($n = 368$), из них 28,6 % – с ХСН); 49,2 % (*R. Zalacain et al.*, госпитализированные пациенты ($n = 503$), 44 % – с заболеваниями сердечно-сосудистой системы); 49,3 % (*A. Vila-Corcoles et al.*, госпитализированные и амбулаторные пациенты ($n = 358$), 20,9 % – с ХСН); 52,6 % (*N. Fernández-Sabé et al.*, госпитализированные пациенты ($n = 305$), возраст – не моложе 80 лет, 31 % – с ИБС и ХСН) [11, 12, 20–23].

Вероятно, высокая доля пневмококковых ВП, продемонстрированная в настоящем исследовании, обусловлена расширенными возможностями идентификации возбудителя, т. к. использовался не только культуральный метод, но и иммунохроматографический экспресс-тест по определению растворимого антигена в моче, по данным которого выявлена значительная часть пневмококковых пневмоний. Данная методика не применялась в большинстве упомянутых исследований.

Распространенность других типичных бактериальных патогенов в спектре возбудителей пневмонии в представленной работе оказалась низкой (по 1 случаю для *H. influenzae*, *S. aureus* и *K. pneumoniae* соответственно). Частота выявления указанных микроорганизмов при ВП в субпопуляции пожилых лиц по данным разных авторов чрезвычайно варибельна [2, 6, 10, 12, 20–23]. Следует отметить, что более высокая вероятность выявления *S. aureus* (особенно метициллинорезистентных изолятов) характерна для тяжелого течения заболевания, наличия предшествующего эпизода гриппа, внутривенной АМТ, пребывания в учреждениях сестринского ухода. Все эти ФР отсутствовали в изучаемой в представленной работе популяции, что могло объяснять низкий удельный вес данного возбудителя [15].

Аналогичным образом объясняется низкая частота встречаемости представителей порядка *Enterococ-*

bacterales. Инфицирование данной группой микроорганизмов более характерно для пациентов с тяжелой ВП, резидентов учреждений сестринского ухода, лиц с сахарным диабетом, тяжелой почечной недостаточностью и высокой вероятностью аспирации содержимого ротоглотки (энтеральное питание, тяжелые цереброваскулярные нарушения и другие неврологические расстройства) [24]. Среди больных, включенных в исследование, указанные ФР практически не встречались.

Среди интересных «находок» данного исследования можно отметить полное отсутствие в рассматриваемой когорте ВП, вызванных атипичными бактериальными возбудителями (см. рисунок). В целом следует отметить более низкую распространенность *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в субпопуляции пожилых пациентов по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Так, по данным разных авторов, удельный вес *S. pneumoniae* в этиологическом спектре ВП у лиц старших возрастных групп различался от 2 до 10 %, *M. pneumoniae* — от 0,7 до 5 % [2, 6, 12, 20–22]. В некоторых аналогичных представленной работе исследованиях также продемонстрировано либо полное отсутствие данных микроорганизмов в спектре возбудителей ВП, либо их чрезвычайно низкая выявляемость ($\leq 1\%$) [2, 6, 12].

Другим значимым фактом являлся высокий удельный вес респираторных вирусов в изучаемой когорте больных. Следует отметить, что в последние годы распространенность данных возбудителей в этиологическом спектре ВП и других ИНДП для общей популяции существенно увеличилась [25, 26]. Указанный феномен может иметь несколько объяснений. Во-первых, включение в проводимое исследование большей части пациентов осуществлялось в период сезонного подъема заболеваемости вирусными ИНДП, что повышало вероятность их идентификации. Кроме того, в представленной работе использовалась мультиплексная ПЦР-диагностика, при которой предполагалась целенаправленная детекция широкого спектра респираторных вирусов, которые могут вызывать ВП. Наряду с этим при отсутствии у большинства больных экспекторации мокроты установлены относительно низкие уровни частоты и результативности культурального исследования, таким образом, повышался относительный удельный вес микроорганизмов, идентифицируемых другими методами, в частности ПЦР.

Следует отметить, что однозначный ответ на вопрос о влиянии сопутствующей ХСН на этиологию ВП к настоящему времени не получен. В частности, в исследовании A.A.El-Solh et al. не выявлено более высокого риска инфицирования *S. pneumoniae* (отношение шансов (ОШ) — 2,1 (0,61–7,45); $p = 0,5$) и *S. aureus* (ОШ — 1,6 (0,53–4,96); $p = 0,7$) у больных старческого возраста с пневмонией и сопутствующей недостаточностью кровообращения по сравнению с остальной популяцией [2]. В то же время указывается на более высокую частоту встречаемости

энтеробактерий у пожилых лиц с ВП на фоне ХСН и / или других сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Вероятно, значимыми факторами, определяющими вклад различных возбудителей в этиологию ВП, являются не только наличие сопутствующей ХСН, но и возраст пациентов, тяжесть течения заболевания, предшествующие госпитализации / пребывание в домах престарелых, недавний прием системных АБП. Для того чтобы учесть все эти факторы, безусловно, требуется намного больше масштабных исследований.

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что для эмпирической антибактериальной терапии ВП в данной подгруппе больных необходимо отдавать предпочтение АБП с высокой антипневмококковой активностью. Доступные российские данные за 2014–2018 гг. (онлайн платформа AMRmap) свидетельствуют о значимом росте устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллинам, цефтриаксону и макролидам а также появлению клинических изолятов пневмококков, резистентных к фторхинолонам*. Наиболее высокой активностью против *S. pneumoniae* среди β -лактамов АБП обладает цефтаролин; не выявлено изолятов, устойчивых к линезолиду и ванкомицину.

Заключение

В заключение следует остановиться на перспективах использования ПЦР для выявления типичных бактериальных возбудителей в респираторных образцах. При сопоставлении разных методов выявлена высокая частота совпадений результатов идентификации *S. pneumoniae* с помощью ПЦР, культурального исследования и экспресс-теста на пневмококковую антигенурию. Данный факт может свидетельствовать о потенциальных перспективах использования ПЦР не только для идентификации труднокультивируемых / некультивируемых микроорганизмов, но и типичных бактериальных возбудителей ВП.

К ограничениям настоящей работы можно отнести небольшой объем выборки и дизайн исследования, выполненного на базе многопрофильных стационаров одного города Российской Федерации. При интерпретации полученных результатов следует также учитывать, что в исследование были включены пациенты с ВП, не получавшие системную АМТ. При использовании в рутинной практике эффективность применявшихся в работе микробиологических тестов может быть менее высокой.

Таким образом, наиболее часто встречающимися возбудителями ВП у взрослых госпитализированных пациентов с сопутствующей ХСН являлись *S. pneumoniae* и респираторные вирусы. Атипичные микроорганизмы (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) в данной субпопуляции диагностического значения не имели, поэтому рутинное применение ПЦР-диагностики для их идентификации и использование экспресс-теста на легионеллезную

* Интернет-ресурс AMRmap. Доступно на сайте: <http://www.map.antibiotic.ru>

антигенурию может быть неоправданным. В связи с высокой частотой пневмококковых пневмоний и ограничениями для культурального исследования (невозможность получить до начала АМТ качественный респираторный образец у значительной части больных) при ВП с сопутствующей ХСН актуальным является более широкое внедрение в клиническую практику иммунохроматографического теста на пневмококковую антигенурию. При отсутствии возможностей для культурального исследования мокроты, а также недоступности экспресс-теста в качестве скрининга в перспективе можно рассматривать выявление *S. pneumoniae* в мокроте методом количественной ПЦР в реальном времени.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». ООО «Пфайзер Инновации» не несет ответственности за содержание статьи. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

Acknowledgments

This publication is supported by Pfizer Innovations LLC. Pfizer Innovations LLC is not responsible for its content. The publication reflects the author's opinion that could differ from the official position of Pfizer Innovations LLC.

Литература

- Feldman C., Shaddock E. Epidemiology of lower respiratory tract infections in adults. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (1): 63–77. DOI: 10.1080/17476348.2019.1555040.
- El-Solh A.A., Sikka P., Ramadan F., Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (3, Pt 1): 645–651. DOI: 10.1164/ajrcm.163.3.2005075.
- Gau J.T., Acharya U., Khan S. et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr.* 2010; 10: 45. DOI: 10.1186/1471-2318-10-45.
- Jackson M.L., Neuzil K.M., Thompson W.W. et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (11): 1642–1650. DOI: 10.1086/425615.
- Welte T. Community-acquired pneumonia. *Internist (Berl.)*. 2009; 50 (3): 331–339. DOI: 10.1007/s00108-008-2294-6.
- Fung H.B., Monteagudo-Chu M.O. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010; 8 (1): 47–62. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2010.01.003.
- Kaplan V., Angus D.C. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit. Care Clin.* 2003; 19 (4): 729–748.
- Gutiérrez F., Masiá M. Improving outcomes of elderly patients with community-acquired pneumonia. *Drugs Aging.* 2008; 25 (7): 585–610. DOI: 10.2165/00002512-200825070-00005.
- Gutiérrez F., Masiá M., Rodríguez J.C. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11 (10): 788–800. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01226.x.
- Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F. et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 766–772. DOI: 10.1164/ajrcm.165.6.2103038.
- Woods G.L., Isaacs R.D., McCarroll K.A., Friedland I.R. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51 (11): 1526–1532. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51507.x.
- Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodriguez-Blanco T. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir. Med.* 2009; 103 (2): 309–316. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.
- Lieberman D., Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly: a practical guide to treatment. *Drugs Aging.* 2000; 17 (2): 93–105. DOI: 10.2165/00002512-200017020-00002.
- Garcia-Vazquez E., Marcos M.A., Mensa J. et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (16): 1807–1811. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1807.
- González-Castillo J., Martín-Sánchez F.J., Llinares P. et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev. Esp. Quimioter.* 2014; 27 (1): 69–86.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013; 14 (7): 379–472.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (3): 186–225.
- Gorelik E., Masarwa R., Perlman A. et al. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2018; 62 (6): e00438-18. DOI: 10.1128/AAC.00438-18.
- Cornett E., Novitch M.B., Kaye A.D. et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad. Med.* 2017; 129 (7): 715–724. DOI: 10.1080/00325481.2017.1362938.
- Zalacain R., Torres A., Celis R. et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (2): 294–302. DOI: 10.1183/09031936.03.00064102.
- Saito A., Kohno S., Matsushima T. et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2006; 12 (2): 63–69. DOI: 10.1007/s10156-005-0425-8.
- García-Ordóñez M.A., García-Jiménez J.M., Páez F. et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20 (1): 14–19.
- Fernández-Sabé N., Carratalà J., Rosón B. et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82 (3): 159–169. DOI: 10.1097/01.md.0000076005.64510.87.
- von Baum H., Welte T., Marre R. et al. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (3): 598–605. DOI: 10.1183/09031936.00091809.
- Quah J., Jiang B., Tan P.C. et al. Impact of microbial aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18: 451. DOI: 10.1186/s12879-018-3366-4.
- Holter J.C., Müller F., Bjørang O. et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of micro-

biological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 64. DOI: 10.1186/s12879-015-0803-5.

Поступила 15.05.19

References

- Feldman C., Shaddock E. Epidemiology of lower respiratory tract infections in adults. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2019; 13 (1): 63–77. DOI: 10.1080/17476348.2019.1555040.
- El-Solh A.A., Sikka P., Ramadan F., Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (3, Pt 1): 645–651. DOI: 10.1164/ajrcm.163.3.2005075.
- Gau J.T., Acharya U., Khan S. et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr.* 2010; 10: 45. DOI: 10.1186/1471-2318-10-45.
- Jackson M.L., Neuzil K.M., Thompson W.W. et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (11): 1642–1650. DOI: 10.1086/425615.
- Welte T. Community-acquired pneumonia. *Internist (Berl.)*. 2009; 50 (3): 331–339. DOI: 10.1007/s00108-008-2294-6.
- Fung H.B., Monteagudo-Chu M.O. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010; 8 (1): 47–62. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2010.01.003.
- Kaplan V., Angus D.C. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit. Care Clin.* 2003; 19 (4): 729–748.
- Gutiérrez F., Masiá M. Improving outcomes of elderly patients with community-acquired pneumonia. *Drugs Aging.* 2008; 25 (7): 585–610. DOI: 10.2165/00002512-200825070-00005.
- Gutiérrez F., Masiá M., Rodríguez J.C. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia at the dawn of the 21st century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11 (10): 788–800. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01226.x.
- Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F. et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 766–772. DOI: 10.1164/ajrcm.165.6.2103038.
- Woods G.L., Isaacs R.D., McCarroll K.A., Friedland I.R. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51 (11): 1526–1532. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51507.x.
- Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodriguez-Blanco T. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir. Med.* 2009; 103 (2): 309–316. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.
- Lieberman D., Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly: a practical guide to treatment. *Drugs Aging.* 2000; 17 (2): 93–105. DOI: 10.2165/00002512-200017020-00002.
- Garcia-Vazquez E., Marcos M.A., Mensa J. et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (16): 1807–1811. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1807.
- González-Castillo J., Martín-Sánchez F.J., Llinares P. et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev. Esp. Quimioter.* 2014; 27 (1): 69–86.
- Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. [National Guidelines of Russian Society of Heart Failure Specialists, Russian Society of Cardiology, and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine of Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (The 4th Revised Edition)]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2013; 14 (7): 379–472 (in Russian).
- Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Community-Acquired Pneumonia in Adults: Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2010; 12 (3): 186–225 (in Russian).
- Gorelik E., Masarwa R., Perlman A. et al. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2018; 62 (6): e00438-18. DOI: 10.1128/AAC.00438-18.
- Cornett E., Novitch M.B., Kaye A.D. et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad. Med.* 2017; 129 (7): 715–724. DOI: 10.1080/00325481.2017.1362938.
- Zalacain R., Torres A., Celis R. et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (2): 294–302. DOI: 10.1183/09031936.03.00064102.
- Saito A., Kohno S., Matsushima T. et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2006; 12 (2): 63–69. DOI: 10.1007/s10156-005-0425-8.
- García-Ordóñez M.A., García-Jiménez J.M., Páez F. et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20 (1): 14–19.
- Fernández-Sabé N., Carratalà J., Rosón B. et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82 (3): 159–169. DOI: 10.1097/01.md.0000076005.64510.87.
- von Baum H., Welte T., Marre R. et al. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: diagnosis, incidence and predictors. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (3): 598–605. DOI: 10.1183/09031936.00091809.
- Quah J., Jiang B., Tan P.C. et al. Impact of microbial aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18: 451. DOI: 10.1186/s12879-018-3366-4.
- Holter J.C., Müller F., Bjørang O. et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 64. DOI: 10.1186/s12879-015-0803-5.

Received May 15, 2019

Лечение острых респираторных вирусных инфекций у взрослых: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования

Е.П.Селькова¹, М.П.Костинов^{2,3}, Б.Я.Барт⁴, А.В.Аверьянов⁵, Д.В.Петров⁶

- 1 – Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.М.Мечникова»; 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а;
- 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;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 5 – Федеральное государственное автономное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Информация об авторах

Селькова Евгения Петровна — д. м. н., профессор, заместитель директора по клинико-эпидемиологической работе Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (495) 459-18-46; e-mail: selkova.e@mail.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: monolit.96@mail.ru

Барт Борис Яковлевич — д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-36-90; e-mail: bart.rgm@gmail.com

Аверьянов Александр Вячеславович — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-64-94; e-mail: averyanovav@mail.ru

Петров Дмитрий Викторович — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4852) 32-81-96; e-mail: dmitry_petrov@bk.ru

Резюме

Представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического в параллельных группах исследования (2011–2012) по изучению клинической эффективности и безопасности релиз-активных антител к интерферону (IFN)- γ , CD4-рецептору и гистамину (Эргоферон) в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых пациентов. **Материалы и методы.** Включены амбулаторные пациенты ($n = 161$) в возрасте 18–60 лет, наблюдавшиеся в 8 российских исследовательских центрах с признаками ОРВИ (в течение ≤ 48 ч от начала заболевания), рандомизированных в 2 группы случайным образом в соотношении 1 : 1 методом блоковой рандомизации. Пациенты 1-й группы ($n = 76$) получали релиз-активные антитела к IFN- γ , CD4-рецептору и гистамину; больные 2-й группы ($n = 85$) — плацебо в течение 5 дней. Эффективность терапии оценивалась по числу пациентов, у которых температура тела нормализовалась ($\leq 37,0$ °C) к исходу каждого из 5 дней лечения. Дополнительно оценивалась динамика приема жаропонижающих средств, продолжительность и выраженность основных симптомов заболевания, наличие осложнений. **Результаты.** При анализе первичного критерия эффективности выявлено, что в 1-й группе в период терапии преобладали пациенты с нормальной температурой тела. Применение исследуемого препарата сопровождалось уменьшением доли лиц, нуждающихся в применении жаропонижающих средств, отсутствием случаев ухудшения течения заболевания и нежелательных реакций. **Заключение.** В условиях двойного слепого плацебо-контроля доказана терапевтическая эффективность и безопасность релиз-активных антител к IFN- γ , CD4-рецептору и гистамину при лечении ОРВИ у взрослых.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, плацебо-контролируемое исследование, релиз-активные антитела к интерферону- γ , CD4-рецептору и гистамину.

Для цитирования: Селькова Е.П., Костинов М.П., Барт Б.Я., Аверьянов А.В., Петров Д.В. Лечение острых респираторных вирусных инфекций у взрослых: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 302–310. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-302-310

Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in adult patients with acute respiratory viral infection

Evgeniya P. Sel'kova¹, Mikhail P. Kostinov^{2,3}, Boris Ya. Bart⁴, Aleksandr V. Aver'yanov⁵, Dmitriy V. Petrov⁶

- 1 – G.N.Gabricheskiy Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Admirala Makarova 10, Moscow, 125212, Russia;
- 2 – I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Science: Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia;
- 3 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 4 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 5 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 6 – Yaroslavl' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Revolyutsionnaya 5, Yaroslavl', 150000, Russia

Author information

Evgeniya P. Sel'kova, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Disease Control and Prevention, G.N.Gabricheskiy Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (495) 459-18-46; e-mail: selkova.e@mail.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: monolit.96@mail.ru

Boris Ya. Bart, Doctor of Medicine, Professor, Department of Outpatient Therapy, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 434-36-90; e-mail: bart.rgmu@gmail.com

Aleksandr V. Aver'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-64-94; e-mail: averyanovav@mail.ru

Dmitriy V. Petrov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Outpatient Therapy, Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4852) 32-81-96; e-mail: dmitry_petrov@bk.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate efficacy and safety of released-active antibodies against interferon-gamma, CD4-receptor, and histamine in adult patients with acute respiratory viral infection (ARVI). **Methods.** This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in parallel groups was carried out in 2011 – 2012. Data of 161 ambulatory patients from 4 centers at Russian Federation were included in the analysis. The patients' age was 18 to 60 years. Patients with ARVI signs duration ≤ 48 hours were enrolled in the study. The patients were randomly assigned for the treatment with released-active antibodies against IFN- γ , CD4-receptor, and histamine (the active treatment group; $n = 76$), or placebo (placebo group; $n = 85$) for 5 days at 1:1 ratio. The randomization was made using the block randomization method. The treatment efficacy was evaluated according to number of patients with normal body temperature (≤ 37.0 °C) over 5 days of the treatment. Additionally, we evaluated the need in antipyretics, duration and severity of clinical symptoms and complications. **Results.** During the treatment period, the number of patients with normal body temperature was higher in the active treatment group. Additionally, patients of this group needed antipyretics less often compared to the placebo group. Deterioration and complicated course of the disease were not registered in the active treatment group compared to the placebo group. **Conclusion.** The results of this multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in parallel groups demonstrated therapeutic efficacy and safety of released-active antibodies against IFN- γ , CD4-receptor, and histamine in adult patients with acute respiratory viral infection.

Key words: acute respiratory viral infection, placebo-controlled study, released-active antibodies against interferon- γ , CD4-receptor, and histamine.

For citation: Sel'kova E.P., Kostinov M.P., Bart B.Ya., Aver'yanov A.V., Petrov D.V. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in adult patients with acute respiratory viral infection. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 302–310 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-302-310

Актуальной проблемой практического здравоохранения в мире остается широкая распространенность острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 эпизодов острых респираторных заболеваний в течение 1 года, ребенок – от 6 до 9 раз [1].

В Российской Федерации в период эпидемического подъема заболеваемости в 2016–2017 гг. общее число переболевших гриппом и ОРВИ суммарно составило 13,67 млн человек (9,6 % всего населения)¹. Широкое распространение ОРВИ влечет за собой ухудшение качества жизни населения, а также серьезный экономический ущерб в виде как прямых затрат на лечение пациентов, так и косвенных затрат, связанных с увеличением числа дней временной нетрудоспособности^{2, 3} [2, 3].

Старение населения, наблюдаемое сейчас повсеместно, сопровождается увеличением числа паци-

ентов, составляющих группу риска тяжелого течения ОРВИ и гриппа (к факторам риска относятся в т. ч. возраст старше 65 лет и наличие хронических соматических заболеваний) [4]. У пациентов этой категории также регистрируются самые высокие показатели смертности при гриппе [5, 6]. Современными клиническими рекомендациями и программами по лечению ОРВИ и гриппа, разработанными специалистами мировых сообществ, подразумевается назначение препаратов противовирусного действия и симптоматических средств; указывается также на необходимость проведения исследований по изучению эффективности препаратов иммуномодулирующего действия [7, 8]. Особое внимание уделяется препаратам с благоприятным профилем переносимости, в которых высокая клиническая эффективность сочетается с возможностью применения их совместно с другими лекарственными средствами.

¹ Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 09.06.17 № 01/7567-17-27 «Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2016–2017 гг.». Доступно на: <https://base.garant.ru/71816044/>

² О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии; 2011. Доступно на: <http://36.rospotrebnadzor.ru/download/gdrf/gdrf2010.PDF>

³ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. Доступно на: <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения при ОРВИ у взрослых пациентов комплексного противовирусного релиз-активного препарата Эргоферон с иммуномодулирующим действием.

Активными компонентами препарата являются поликлональные аффинно очищенные антитела к интерферону (IFN)- γ , CD4-рецептору и гистамину, подвергнутые технологической обработке (сверхвысокие разведения). Показано, что при последовательном снижении концентрации исходного вещества (антител) в растворе высвобождается особая активность, названная релиз-активностью. Полученные разведения антител обладают свойствами, отличными от таковых исходного вещества (антител) и не блокируют активность своих мишеней, а модифицируют ее за счет воздействия на их конформационные параметры [9]. Таким образом, Эргоферон⁴ изменяет взаимодействие эндогенных молекул с соответствующими рецепторами, участвующими в формировании иммунного ответа в процессе развития инфекционного воспаления, осуществляя комплексное противовирусное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и антигистаминное действие [9].

Клиническая эффективность и безопасность применения комплексного противовирусного релиз-активного препарата у взрослых пациентов и детей при ОРВИ и гриппе показана по результатам рандомизированных клинических исследований [10–14]. При применении препарата выражено сокращается длительность лихорадки, интоксикационных и катаральных симптомов, препарат эффективен также при ликвидации уже имеющихся осложнений ОРВИ и гриппа [15, 16].

Результаты промежуточного анализа данного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования представлены в 2011 г. [12].

Материалы и методы

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое в параллельных группах исследование проводилось в 8 исследовательских центрах Российской Федерации в 2011–2012 гг. на базах медицинских учреждений Москвы, Ярославля, Смоленска и Воронежа.

Характеристика пациентов. В исследование включены амбулаторные пациенты ($n = 161$) 18–60 лет с проявлениями ОРВИ (температура тела $> 37,8$ °C, наличие катаральных и интоксикационных симптомов в течение ≤ 48 ч от начала заболевания), рандомизированные в группы исследуемого препарата (1-я группа; $n = 76$) и плацебо (2-я группа; $n = 85$). В ходе исследования были 6 больных, в процессе обработки данных из анализа были исключены еще 14 человек (рис. 1).

Таким образом, в анализ эффективности (выборка *Per Protocol* (PP)) вошли данные 141 участника



Рис. 1. Распределение пациентов в ходе исследования
Примечание: ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ITT – общее число рандомизированных пациентов; PP – *Per Protocol*.
Figure 1. Patients' distribution during the study

(68 больных 1-й группы и 73 – 2-й), которые завершили участие в исследовании. При распределении пациентов по демографическим и антропометрическим характеристикам статистически значимых раз-

Таблица
Исходные демографические и антропометрические характеристики пациентов

Table
Baseline demographic characteristics of the patients

Показатель	1-я группа $n = 76$	2-я группа $n = 85$	Всего $n = 161$
Средний возраст:			
• годы	$32,2 \pm 12,1$	$33,5 \pm 12,8$	$32,9 \pm 12,4$
• min-max	18–59	18–59	18–59
Средний рост, см	$169,6 \pm 9,4$	$169,6 \pm 9,1$	$169,6 \pm 9,2$
Средняя масса тела, кг	$69,8 \pm 14,7$	$70,5 \pm 14,9$	$70,2 \pm 14,8$
Пол, n (%):			
• мужской	35 (46)	34 (40)	69 (43)
• женский	41 (54)	51 (60)	92 (57)

Примечание: данные представлены в виде *Mean* $\pm$ *SD*.
Note. Data are given as *mean* $\pm$ *SD*.

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон. РУ ЛСР-007362/10.

личий не отмечено (см. таблицу). Средний возраст составил 18–59 лет.

После ознакомления с информацией об исследовании, подписания формы информированного согласия и получения отрицательных результатов экспресс-диагностики мазков со слизистой носа с помощью иммунологического теста *QuickVue* для исключения вирусов гриппа типа А и / или В проводилось общеклиническое и лабораторное обследование.

Не включались в исследование пациенты с подозрением на бактериальную инфекцию или наличие тяжелого заболевания, при котором требуется назначение антибактериальных препаратов (включая сульфаниламиды); подозрением на начальные проявления заболеваний, имеющих сходную с ОРВИ симптоматику; отягощенным аллергологическим анамнезом, наличием обострения или декомпенсации хронических заболеваний; злоупотребляющие алкоголем или принимающие наркотики; беременные и кормящие грудью. После процедуры скрининга включенные в исследование пациенты были рандомизированы с помощью автоматизированной интерактивной системы, основанной на генераторе случайных цифр, в соотношении 1 : 1 на 2 группы: 1-ю (получающие комплексный противовирусный релиз-активный препарат) и 2-ю (плацебо). Использовалась блоковая рандомизация с размером блока 10. Пациенты 1-й группы получали исследуемый препарат по следующей схеме: в 1-е сутки лечения – 8 таблеток (в первые 2 ч – по 1 таблетке каждые 30 мин, затем – еще 3 раза через равные промежутки), со 2-х по 5-е сутки – по 1 таблетке 3 раза в день. Препарат принимался сублингвально, вне приема пищи. Пациенты 2-й группы получали плацебо по той же схеме. Двойным слепым дизайном исследования предусматривались одинаковый внешний вид и органолептические свойства исследуемого препарата и плацебо, а также отсутствие информации о получаемой терапии у пациента и исследователя до закрытия базы данных. В общей сложности 1 пациент наблюдался в течение 7 суток (5 суток – лечение и 2 суток – наблюдение).

Визиты наносились на 1-й, 3-й и 7-й дни. Во время 3-го визита измерялась аксиллярная температура, регистрировались симптомы ОРВИ и сопутствующая терапия, оценивалась безопасность лечения, контролировалось ведение дневника пациента. Выраженность симптомов ОРВИ оценивалась в баллах от 0 (симптом отсутствует) до 3 (сильно выраженный симптом). На 1-м и 3-м визитах проводилось лабораторное обследование, включавшее клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические маркеры (уровень общего билирубина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, креатинина); заполнялась также анкета Европейского опросника оценки качества жизни (*EuroQol Group* – EQ5D) [17].

За 15 суток до включения, а также в ходе исследования разрешался прием препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением про-

тивовирусных, антигистаминных, иммуномодулирующих, антибактериальных (включая сульфаниламидные) препаратов, а также лекарственных средств, при применении которых у пациента ранее отмечались аллергические реакции.

За первичный критерий эффективности принимался показатель доли пациентов, у которых к исходу 1–5-го дней лечения температура тела нормализовалась ($\leq 37,0^\circ\text{C}$). Дополнительно оценивались динамика приема жаропонижающих препаратов, выраженность клинических проявлений и сроки купирования ОРВИ, показатели доли пациентов с полным купированием всех симптомов ОРВИ на 7-й день лечения, ухудшением течения заболевания (развитие осложнений, при которых требуется назначение антибактериальных препаратов или госпитализация), динамика качества жизни.

Данное исследование получило одобрение Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.02.11 № 78.

Статистический анализ. Определение численности групп пациентов строилось на основе предположения о 15%-ном превосходстве результатов лечения в группе исследуемого препарата по сравнению с плацебо.

В терминах отношения шансов это выражается величиной 1,82, предполагая наиболее консервативный вариант соотношения показателей доли пациентов, у которых температура тела нормализовалась. При анализе показателей доли пациентов в течение всего периода лечения численность РР-выборки составила 144 пациента (по 72 человека в каждой из групп). Предполагая 10%-ное отсеивание пациентов в процессе клинического исследования, общее число рандомизированных больных (ITT-выборка) составило 160 человек.

Использовались следующие статистические методы: параметрические – t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ (ANOVA) в модификации с повторными измерениями. Из непараметрических методов использованы критерий χ^2 и / или точный критерий Фишера, а также критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля (для статистической оценки показателей доли пациентов, у которых температура тела нормализовалась в течение периода лечения).

Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу производились с использованием статистического пакета SAS-9.3 (*Statistical Analysis System*, Институт SAS, США).

Результаты и обсуждение

У больных ОРВИ, принимавших участие в исследовании, отмечена умеренная тяжесть течения заболевания. Среднее значение аксиллярной температуры при обращении к врачу в обеих группах было одинаковым и составило $37,9 \pm 0,4^\circ\text{C}$. У большинства больных отмечена средняя степень тяжести общесистемного синдрома, наиболее выраженными были такие симптомы, как головная боль и астенические проявления; озноб, миалгии, сонливость

и потливость беспокоили пациентов с меньшей частотой, а болезненность глазных яблок и фотофобия отмечались в единичных случаях.

Тяжесть катаральных симптомов колебалась в широком диапазоне — от легкой степени минимум 1 признака до ярко выраженных нескольких респираторных симптомов (кашель, ринорея, боль в горле). По частоте проявлений различных симптомов ОРВИ участники исследования обеих групп не различались.

На момент проведения исследования 16 (21 %) пациентов 1-й группы и 12 (14 %) — 2-й являлись курильщиками, общий стаж курения превышал 10 лет. У 38 (50 %) больных 1-й группы и 41 (48 %) — 2-й отмечены сопутствующие заболевания. Наиболее часто выявлялась хроническая патология органов дыхания (верхних и нижних дыхательных путей), пищеварения (гастрит, гастродуоденит, холецистит, панкреатит и др.), сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность) и эндокринной системы (различные заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение).

При проведении частотного анализа оцениваемых характеристик пациентов, включая клинические симптомы ОРВИ, показатели анамнеза жизни и сопутствующих заболеваний, значимых различий по какому-либо фактору между сравниваемыми группами не выявлено.

Оценка эффективности. По данным анализа первичного критерия эффективности выявлено, что в период лечения в 1-й группе преобладали пациенты с нормальной температурой тела. При сравнении долей пациентов 2 групп по утренним и вечерним показателям термометрии в каждый из 5 дней лечения выявлено значимое различие между 1-й и 2-й группами на всем временном отрезке, включающем

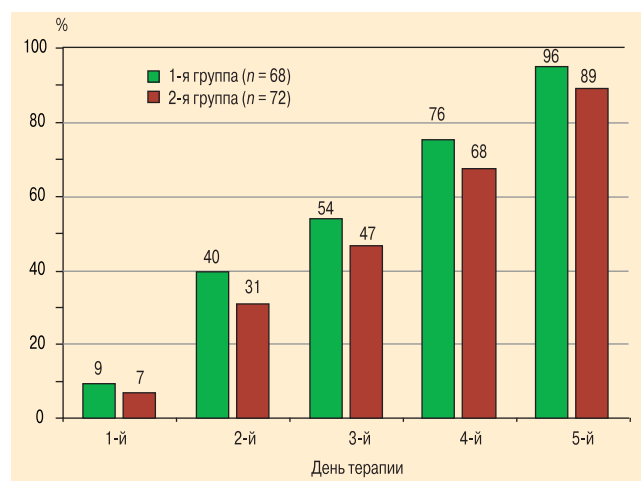


Рис. 2. Доля пациентов, у которых вечерняя температура тела на протяжении 5 дней лечения нормализовалась (данные РР-анализа) Примечание: значимые различия между сравниваемыми группами на всем временном отрезке, включающем 5 пар вечерних измерений ($p = 0,03$), критерий Кохрана—Мантеля—Хензеля.

Figure 2. The proportion of patients with normal evening body temperature over 5 days of the treatment (PP-analysis)

Notes. Statistically significant between-group difference during the total study period including five paired measurements ($p = 0.03$; the Cochran—Mantel—Haenszel test).

5 пар измерений ($\chi^2 (1) = 4,1$; $p < 0,05$). На 2-й день терапии доля пациентов с нормальной температурой тела (вечерние измерения) в 1-й группе составила 40 % ($n = 27$), на 3-й — 54 % ($n = 37$), на 4-й — 76 % ($n = 52$), на 5-й — 96 % ($n = 65$); во 2-й группе — 31 % ($n = 22$), 47 % ($n = 34$), 68 % ($n = 49$) и 89 % ($n = 64$) соответственно (рис. 2).

У 50 (74 %) пациентов 1-й группы продолжительность лихорадочного периода ограничивалась 3 сутками (во 2-й группе — у 47 (66 %)).

По данным анализа динамики средней частоты ежедневных приемов жаропонижающих средств показано, что уже в 1-й день лечения потребность в них у больных 1-й группы ($0,55 \pm 0,74$) была ниже, чем в 2-й группе ($0,84 \pm 0,96$). На фоне лечения исследуемым препаратом число приемов жаропонижающих средств прогрессивно уменьшалось в течение 3 дней; начиная с 4-х суток, ни один из больных, принимавших исследуемый препарат, не нуждался в применении жаропонижающих средств, в отличие от плацебо (рис. 3). По данным частотного анализа, доля пациентов, получавших жаропонижающие средства, была существенно ниже в 1-й группе, составив в 1-й день 40 % ($n = 27$), а во 2-й день — 19 % ($n = 13$) vs 53 % ($n = 37$) и 27 % ($n = 19$) больных 2-й группы соответственно ($p = 0,024$).

Если исходно степень тяжести симптомов интоксикации и катаральных проявлений не различалась в обеих группах, то в последующие дни наблюдения получены данные, подтверждавшие эффективность исследуемого препарата в купировании симптомов ОРВИ по сравнению с плацебо. Такие симптомы, как слабость ($1,4 \pm 0,8$), недомогание ($1,1 \pm 0,8$), заложенность ($1,1 \pm 0,9$) и выделения ($1,1 \pm 0,9$) из носа на 3-й день лечения в 1-й группе были выражены меньше, чем в 2-й ($1,6 \pm 0,8$; $1,3 \pm 0,9$; $1,3 \pm 0,8$ и $1,3 \pm 0,9$ балла соответственно). Эффективность исследуемого препарата к 7-му дню наблюдения сохранялась в отношении симптомов «Слабость» ($0,4 \pm 0,6$ vs $0,6 \pm 0,7$) и «Выделения из носа» ($0,3 \pm 0,6$ vs $0,5 \pm 0,8$ баллов).

Наиболее выраженная клиническая эффективность исследуемого препарата отмечена среди пациентов, начавших терапию в день появления первых симптомов заболевания (14 больных 1-й группы

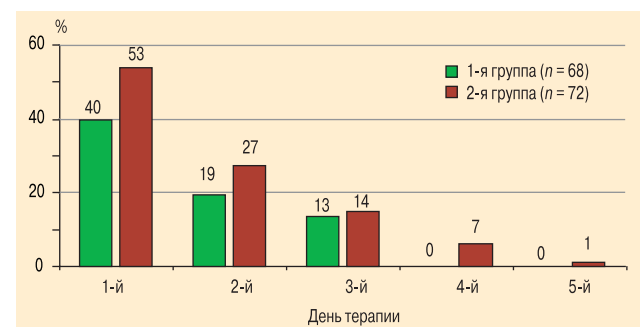


Рис. 3. Доля пациентов, принимавших жаропонижающие средства в период наблюдения

Примечание: значимые различия между группами для 5 пар измерений ($p = 0,024$); критерий Кохрана—Мантеля—Хензеля.

Figure 3. The proportion of patients needed in antipyretics during the study ($p = 0,024$; the Cochran—Mantel—Haenszel test)

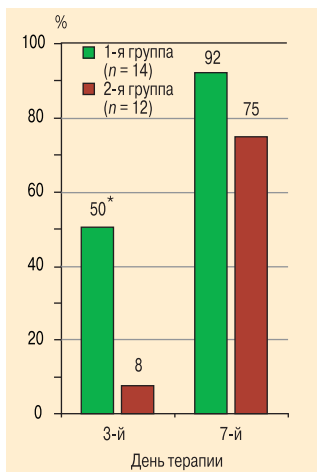


Figure 4. The proportion of patients treated from the first day of the disease, whom symptoms resolved to the days 3 and 7 of the study

Notes. *, statistically significant between-group difference at the day 3 of the study ($p = 0.036$; Fisher's exact test). Statistically significant between-group difference at least in two measurements at days 3 and 7 of the study ($p = 0.011$; the Cochran – Mantel – Haenszel test).

Рис. 4. Доля пациентов, начавших терапию с 1-го дня заболевания, у которых клинические проявления острой респираторной вирусной инфекции купировались на 3-й и 7-й дни наблюдения. Примечание: * – значимые различия между группами на 3-й день лечения ($p = 0,036$); точный критерий Фишера. Значимые различия на основе 2 измерений на 3-й и 7-й дни наблюдения ($p = 0,011$); критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля.

и 12 – 2-й). На 3-й день лечения отмечено 100%-ное отсутствие жалоб на головную боль и сонливость среди больных, получавших исследуемый препарат с 1-х суток заболевания (значимые различия с группой плацебо; точный критерий Фишера – $p = 0,0040$; $p = 0,0331$ соответственно); доля пациентов с отсутствием таких симптомов, как слабость (71 %), выделения из носа (85 %) и кашель (86 %) была существенно больше, чем в группе плацебо (42; 75 и 67 % соответственно). Полное купирование симптомов ОРВИ на 3-й день лечения в группах больных, получавших исследуемый релиз-активный препарат и плацебо, отмечено в 50 и 8 % случаев, на 7-й день – в 92 и 75 % случаев соответственно (рис. 4).

По данным опросника EQ5D и визуальной аналоговой шкалы исходно и по окончании исследования средние суммарные баллы качества жизни в сравниваемых группах статистически значимо не различались и отражали улучшение самочувствия пациентов по мере выздоровления от ОРВИ.

Недостаточная эффективность проводимого лечения в виде ухудшения течения заболевания (развитие бактериального осложнения, при котором потребовалось назначение антибактериальной терапии), отмечена у 1 пациента, принимавшего плацебо. **Оценка безопасности.** В анализ безопасности вошли данные всех пациентов ($n = 161$), включенных в исследование, получивших хотя бы 1 дозу исследуемого препарата либо плацебо. Лечение релиз-активным препаратом не оказывало влияния на показатели витальных функций пациентов (частота сердечных сокращений, частота дыхания, систолическое и диастолическое артериальное давление). По данным лабораторного мониторинга патологических отклонений биохимических маркеров, анализов крови и мочи, имевших достоверную связь с приемом исследуемого препарата, не выявлено.

В течение периода наблюдения зарегистрировано 33 нежелательных явления (НЯ): в 1-й группе –

11, во 2-й – 22. В 1-й группе 10 НЯ не имели связи или были маловероятно связаны с приемом препарата (случай инфекции *Herpes simplex* ($n = 1$), повышение уровня артериального давления у пациента, страдающего гипертонической болезнью ($n = 1$), повышение уровня аланинаминотрансферазы неясного генеза ($n = 1$), эозинофилия ($n = 1$); лейкоцитурия ($n = 2$), повышение количества лейкоцитов и эритроцитов в моче ($n = 1$), лимфоцитоз ($n = 1$), лейкоцитоз ($n = 1$)); лишь 1 НЯ имело возможную связь с приемом исследуемого препарата – аллергическая реакция средней степени выраженности, которая разрешилась самостоятельно в течение периода участия пациента в исследовании, при этом дополнительного назначения терапии не потребовалось. Все описанные НЯ были легкой и средней степени тяжести; 1 НЯ в 1-й группе расценено как серьезное (проникающее ранение грудной клетки), однако этот случай не имел связи с проводимым лечением.

Во 2-й группе зафиксировано 22 НЯ; среди них различные отклонения лабораторных показателей ($n = 18$), маловероятно связанные ($n = 12$) или не связанные ($n = 6$) с терапией; соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы ($n = 1$); пиодермия лица ($n = 1$) и инфекция *Herpes simplex* ($n = 2$). Все НЯ были легкой и средней степени тяжести. Таким образом, частота НЯ в 1-й группе не превышала таковую во 2-й группе.

По результатам исследования продемонстрирована клинически значимая эффективность и безопасность применения комплексного противовирусного релиз-активного препарата в лечении острых респираторных вирусных инфекций у взрослых пациентов. Выявлено, что по сравнению с терапией плацебо, при приеме исследуемого препарата по лечебной схеме лихорадка ликвидируется быстрее. Эффект препарата проявляется уже на 2-й день после начала лечения, а нормализация температуры тела у большинства больных происходит в течение 3 суток. На основании анализа температурной реакции можно говорить об эффективности противовирусной терапии, т. к. повышенная температура тела является одним из главных проявлений инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте и клиническим маркером вiremii.

Более выраженная клиническая эффективность исследуемого препарата отмечена у пациентов, начавших лечение в 1-е сутки после манифестации ОРВИ – степень тяжести и длительность течения общеинтоксикационных и катаральных симптомов ОРВИ у них была значимо меньше, а полное купирование симптомов ОРВИ уже после 3 дней терапии отмечено в 50 % случаев.

Продemonстрированная эффективность исследуемого препарата обусловлена комбинацией противовирусного, иммуномодулирующего, противовоспалительного и антигистаминного действий, осуществляемых 3 его компонентами. В результате влияния релиз-активных антител к интерферону (IFN)- γ происходит улучшение связи IFN II типа (IFN- γ) со своим рецептором [21]. Как известно,

взаимодействие указанного цитокина с соответствующими рецепторами приводит к запуску экспрессии специфических противовирусных белков, вследствие чего блокируется транскрипция вирусной РНК и синтез белков вирусной оболочки [18–20]. Второй компонент препарата – релиз-активные антитела к CD4 – способствует повышению функциональной активности CD4-лимфоцитов, что сопровождается нормализацией соотношения CD4 / CD8 и других иммунокомпетентных клеток и приводит к формированию адекватного противовирусного иммунного ответа [22]. Третий компонент – релиз-активные антитела к гистамину – обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием, купирует системные и местные проявления воспалительных реакций за счет влияния на синтез и высвобождение гистамина из тучных клеток и взаимодействие гистамина с его рецепторами⁴ [23, 24]. Совместное действие всех 3 компонентов обеспечивает быстрый и выраженный эффект независимо от типа вируса.

Эффективность лечения исследуемым препаратом подтверждена уменьшением необходимости применения жаропонижающих препаратов по сравнению с группой плацебо. При уменьшении нагрузки дополнительными симптоматическими лекарственными средствами снижается стоимость терапии 1 эпизода ОРВИ и улучшается комплаенс, особенно при сопутствующих заболеваниях. Наличие хронических соматических заболеваний является фактором риска осложненного течения ОРВИ, а сама респираторная инфекция может вызывать обострение хронической патологии. По результатам ранее проведенных исследований продемонстрирована эффективность применения препарата Эргоферон при ОРВИ у лиц с сопутствующими аллергическими, кардиологическими, пульмонологическими, онкологическими и т. п. заболеваниями [15, 16, 25–28].

Клиническая эффективность исследуемого препарата подтверждена отсутствием случаев ухудшения течения заболевания (у всех пациентов по окончании исследования отмечено выздоровление от ОРВИ либо значительное улучшение). По результатам данного исследования подтверждена безопасность проводимой терапии – отрицательного воздействия исследуемого препарата на витальные показатели не наблюдалось; средние значения лабораторных показателей не выходили за рамки нормальных значений; отсутствовали нежелательные реакции, а частота НЯ не превышала таковую в группе плацебо.

Заключение

Таким образом, продемонстрировано, что при приеме комплексного противовирусного релиз-активного препарата обеспечивается эффективное и безопасное лечение ОРВИ у взрослых пациентов. Действие препарата проявляется быстрой ликвидацией лихорадки и других симптомов ОРВИ, сниже-

нием необходимости дополнительного назначения жаропонижающих средств. При приеме исследуемого препарата в 1-е сутки от начала заболевания наиболее эффективно купируются все проявления ОРВИ, что подтверждается значимым преобладанием числа выздоровевших пациентов после 3 дней терапии по сравнению с группой плацебо.

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «НПФ МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (ММХ). ММХ, его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ММХ может отличаться от мнения авторов статьи и редакции. ММХ не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Acknowledgements

This publication is supported by Materia Medica Holding. Materia Medica Holding, its personnel and representatives did not participate in writing this article and are not responsible for the article content. They also do not responsible for any possible concerns or financial agreements with any third party pertinent to this publication. The company's opinion could differ from positions of the authors and the editorial. Materia Medica Holding is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Литература

1. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых: Клинические рекомендации. М.: Национальное научное общество инфекционистов; 2014. Доступно на: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf [Дата обращения: 10.05.19].
2. De Francisco Shapovalova N., Donadel M., Jit M., Hutubessy R. A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2015; 33 (48): 6537–6544. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.066.
3. Fragaszy E.B., Warren-Gash C., White P.J. et al. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2018, 12 (1): 171–182. DOI: 10.1111/irv.12506.
4. Kang S.H., Cheong H.J., Song J.Y. et al. Analysis of risk factors for severe acute respiratory infection and pneumonia and among adult patients with acute respiratory illness during 2011–2014 influenza seasons in Korea. *Infect. Chemother*. 2016; 48 (4): 294–301. DOI: 10.3947/ic.2016.48.4.294.
5. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011; 8 (7): e1001053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001053.
6. Thompson W.W., Weintraub E., Dhankhar P. et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2009; 3 (1): 37–49. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2009.00073.x.
7. Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184> [Accessed March 12, 2019].
8. Guidance for Industry Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2011

- Clinical Antimicrobial. Available at: <https://www.fda.gov/media/73339/download>
9. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry*. 2018; 10 (4): 103. DOI: 10.3390/sym10040103.
 10. Рафальский В.В., Аверьянов А.В., Барт Б.Я. и др. Оценка эффективности и безопасности препарата Эргоферон в сравнении с осельтамивиром в амбулаторном лечении сезонной вирусной инфекции гриппа у взрослых пациентов: многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование. *Справочник поликлинического врача*. 2016; (6): 6–16.
 11. Веревищников В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 56 (9–10): 23–26.
 12. Костинов М.П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Инфекционные болезни*. 2011; 9 (4): 29–34.
 13. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Мельникова И.М. и др. Релиз-активный противовирусный препарат Эргоферон в лечении острых респираторных инфекций у детей. Эффективность жидкой лекарственной формы Эргоферона: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (1): 87–94.
 14. Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я. и др. Эргоферон и осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012; 57 (7–8): 23–30. Доступно на: https://elibrary.ru/download/elibrary_22446628_32587563.pdf
 15. Шестакова Н.В., Загоскина Н.В., Самойленко Е.В. и др. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний. *Доктор.Ру*. 2012; 8 (76): 44–47.
 16. Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Малыгина Л.В. и др. Этиотропная терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов — осложнений острой респираторной инфекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (6): 113–116.
 17. EQ-5D. EQ-5D is a standardized instrument for use as a measure of health outcome. Available at: <https://euroqol.org/> [Accessed: February 16, 2019].
 18. Cho H., Kelsall B. The role of type I interferons in intestinal infection, homeostasis, and inflammation. *Immunol. Rev*. 2014; 260 (1): 145–167. DOI: 10.1111/imr.12195.
 19. George P.M., Badiger R., Alazawi W. et al. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacol. Ther.* 2012; 135 (1): 44–53. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.03.006.
 20. Lin F., Young H. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014; 25 (4): 369–376. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.015.
 21. Тарасов С.А., Качанова М.В., Горбунов Е.А. и др. Анаферон — эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний. *Вестник Международной академии наук (русская секция)*. 2010; (1): 23–27. Доступно на: http://www.herald-sias.ru/download/articles/04_Article_Tarasov.pdf
 22. Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты — новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Практическая медицина*. 2014; 7 (83): 145–152. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/relez-aktivnye-lekarstvennye-preparaty-novoe-napravlenie-v-lechenii-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-obzor-literatury>
 23. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции*. 2014; 13 (1): 35–38.
 24. Наплекова П.Л., Емельянова А.Г., Тарасов С.А. и др. Влияние релиз-активных антител к гистамину на функциональную активность H4-рецепторов *in vitro*. *Патогенез*. 2018; 16 (3): 135–137. Доступно на: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/222/192>
 25. Геппе Н.А., Валиева С.Т., Фараджева Н.А. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «ЭРМИТАЖ». *Терапия*. 2017; 8 (18): 63–78.
 26. Княжеская Н.П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы. *Поликлиника*. 2012; (3): 92–95.
 27. Мордык А.В., Иванова О.Г., Антропова В.В. и др. Лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций у больных туберкулезом органов дыхания в условиях противотуберкулезного стационара. *Справочник поликлинического врача*. 2017; (1): 54–59.
 28. Шаповалова Ю.С. Клинико-фармакологическое обоснование и опыт применения инновационного релиз-активного препарата в лечении острых респираторных вирусных инфекций. *Справочник поликлинического врача*. 2015; (2): 38–42.

Поступила 22.04.19

References

1. Acute Respiratory Viral Infections: National Guideline. Moscow: Natsional'noye nauchnoye obshchestvo infektzionistov; 2014. Available at: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf [Accessed: May 10, 2019] (in Russian).
2. De Francisco Shapovalova N., Donadel M., Jit M., Hutubessy R. A systematic review of the social and economic burden of influenza in low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2015; 33 (48): 6537–6544. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.066.
3. Fragaszy E.B., Warren-Gash C., White P.J. et al. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2018; 12 (1): 171–182. DOI: 10.1111/irv.12506.
4. Kang S.H., Cheong H.J., Song J.Y. et al. Analysis of risk factors for severe acute respiratory infection and pneumonia and among adult patients with acute respiratory illness during 2011–2014 influenza seasons in Korea. *Infect. Chemother*. 2016; 48 (4): 294–301. DOI: 10.3947/ic.2016.48.4.294.
5. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011; 8 (7): e1001053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001053.
6. Thompson W.W., Weintraub E., Dhankhar P. et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2009; 3 (1): 37–49. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2009.00073.x.
7. Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184> [Accessed March 12, 2019].
8. Guidance for Industry Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis. U.S. Department of Health

- and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2011 Clinical Antimicrobial. Available at: <https://www.fda.gov/media/73339/download>
9. Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry*. 2018; 10 (4): 103. DOI: 10.3390/sym10040103.
10. Rafal'skiy V.V., Aver'yanov A.V., Bart B.Ya. et al. [Efficacy and safety of Ergoferon compared to oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in outpatient adults: a multi-center open-label randomized clinical trial]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2016; (6): 6–16 (in Russian).
11. Verevshchikov V.K., Borzunov V.M., Shemyakina E.K. [Ergoferon and an improvement in etiopathogenic therapy of influenza and acute respiratory viral infections in adults]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2011; 56 (9–10): 23–26 (in Russian).
12. Kostinov M.P. [A novel drug for treatment of influenza and acute respiratory viral infections]. *Infektsionnye bolezni*. 2011; 9 (4): 29–34 (in Russian).
13. Geppe N.A., Kondyurina E.G., Mel'nikova I.M. et al. [Release-active antiviral agent Ergoferon for the treatment of acute respiratory infections in children. The efficacy of liquid formulation of Ergoferon: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial]. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2019; 98 (1): 87–94 (in Russian).
14. Aver'yanov A.V., Babkin A.P., Bart B.Ya. et al. [Ergoferon and oseltamivir in influenza: results of multicentre randomized comparative clinical trial]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2012; 57 (7–8): 23–30 (in Russian).
15. Shestakova N.V., Zagoskina N.V., Samoylenko E.V. [Efficacy and safety of Ergoferon in community-acquired pneumonia]. *Doktor.Ru*. 2012; 8 (76): 44–47 (in Russian).
16. Radtsig E.Yu., Ermilova N.V., Malygina L.V. et al. [Etiotropic therapy of ENT inflammatory diseases complicating an acute respiratory infection]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014; 13 (6): 113–116 (in Russian).
17. EQ-5D. EQ-5D is a standardized instrument for use as a measure of health outcome. Available at: <https://euroqol.org/> [Accessed: February 16, 2019].
18. Cho H., Kelsall B. The role of type I interferons in intestinal infection, homeostasis, and inflammation. *Immunol. Rev*. 2014; 260 (1): 145–167. DOI: 10.1111/imr.12195.
19. George P.M., Badiger R., Alazawi W. et al. Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacol. Ther*. 2012; 135 (1): 44–53. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.03.006.
20. Lin F., Young H. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014; 25 (4): 369–376. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.015.
21. Tarasov S.A., Kachanova M.V., Gorbunov E.A. et al. Anaferon – effective medicine for treatment and prophylaxis is a wide spectrum of infections. *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk (russkaya sektsiya)*. 2010; (1): 23–27. Available at: http://www.heraldrus.ru/download/articles/04_Article_Tarasov.pdf (in Russian).
22. Dmitriyev A.N. [Release-active pharmacological agents as a novel direction in therapy of acute respiratory viral infections (a review)]. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 7 (83): 145–152. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/reli-aktivnye-lekarstvennye-preparaty-novoe-napravlenie-v-lechenii-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-obzor-literatury> (in Russian).
23. Zhavbert E.S., Dugina Yu.L., Epshteyn O.I. [Anti-inflammatory and anti-allergic properties of anti-histamine antibodies in a release-active formulation: a review of experimental and clinical trials]. *Detskii infektsii*. 2014; 13 (1): 35–38 (in Russian).
24. Naplekova P.L., Emel'yanova A.G., Tarasov S.A. et al. [An impact of release-active anti-histamine antibodies on functional activity of H4-receptors in vitro]. *Patogenez*. 2018; 16 (3): 135–137. Available at: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/222/192> (in Russian).
25. Geppe N.A., Valieva S.T., Faradzheva N.A. et al. [Treatment of ARVI and influenza in ambulatory practice: results of «ERMITAGE» international observational non-interventional program]. *Terapiya*. 2017; 8 (18): 63–78 (in Russian).
26. Knyazheskaya N.P. [Novel effective strategies for treatment of acute respiratory viral infections in patients with respiratory comorbidity]. *Poliklinika*. 2012; (3): 92–95 (in Russian).
27. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Antropova V.V. et al. [Treatment and prevention of acute respiratory viral infections in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2017; (1): 54–59 (in Russian).
28. Shapovalova J.S. [Clinical and pharmacological rationale and experience of treatment of acute respiratory viral infections using innovative release-active agents]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015; (2): 38–41 (in Russian).

Received April 22, 2019

Хронический риносинусит у взрослых больных муковисцидозом: клинические проявления и подходы к лечению

Г.Л.Шумкова^{1,2}, Е.Л.Амелина², В.М.Свиштушкин¹, Э.В.Синьков¹, С.А.Красовский², М.В.Афанасьева², С.В.Поликарпова³, М.Ю.Чернуха⁴, Л.Р.Аветисян⁴, И.А.Шагинян⁴

- 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 города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М.Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

Информация об авторах

Шумкова Галина Леонидовна — научный сотрудник Центра муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: eamelina@mail.ru

Свиштушкин Валерий Михайлович — д. м. н., профессор, директор клиники болезней уха, горла и носа Университетской клинической больницы № 1, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), главный внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа России; тел.: (499) 248-55-11; e-mail: svvm3@yandex.ru

Синьков Эдуард Викторович — к. м. н., доцент кафедры клиники болезней уха, горла и носа 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.: (499) 248-55-38; e-mail: 1178461@mail.ru

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

Афанасьева Мария Валерьевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Поликарпова Светлана Вениаминовна — к. м. н., заведующая бактериологической лабораторией Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М.Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 375-15-55; e-mail: spolikarpova@mail.ru

Чернуха Марина Юрьевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 190-44-78; e-mail: chernukha@gamaleya.org

Аветисян Лусине Ремуальдовна — д. м. н., научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 190-44-78; e-mail: tuclab@mail.ru

Шагинян Игорь Андроникович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-30-01; e-mail: shaginyan@gamaleya.org

Резюме

Хронический риносинусит (ХРС) с полипами носа (ПН) или без таковых распространен среди взрослых больных муковисцидозом (МВ) в 90–100 % случаев. Околоносовые пазухи (ОНП) являются резервуаром хронической инфекции, что отрицательно сказывается на общем состоянии и прогнозе у пациентов с МВ. При этом методы лечения ХРС у больных этой категории в мире определены недостаточно. **Целью** настоящего исследования явилось определение распространенности ХРС с ПН или без таковых среди взрослых пациентов с МВ в России, изучение особенностей течения ХРС, выработка оптимальной тактики лечения. **Материалы и методы.** Изучение структуры оториноларингологической патологии выполнялось на выборке пациентов ($n = 348$) — граждан Российской Федерации (осмотр, опрос, компьютерная томография (КТ) пазух носа и аудиометрия по показаниям). Изучение ХРС производилось у пациентов ($n = 28$) с ХРС с ПН II степени с обеих сторон; больные были распределены на 2 равные группы. В обеих группах проведены эндоскопический осмотр, сбор анамнеза и жалоб при помощи опросника SNOT-20, КТ ОНП, риноманометрия, микробиологическое исследование мокроты и образцов из ОНП (полученных при пункции или интраоперационно), спирометрия, лабораторное исследование воспалительных маркеров в периферической крови). В 1-й группе ($n = 14$) выполнена эндоскопическая полисинусотомия, во 2-й — только консервативное лечение. Больные 1-й и 2-й групп получали консервативное лечение в течение 6 мес. (мометазон в полость носа, ингаляции муколитических и антибактериальных препаратов в область пазух носа через PARI SinusTM). Оценены результаты обследования до и после лечения, частота обострений легочной патологии. **Результаты.** У больных обеих групп выявлено уменьшение жалоб пациентов, достоверное улучшение показателей КТ, риноманометрии, эндоскопической картины. В группе хирургического лечения отмечена более высокая положительная динамика перечисленных показателей. Понижение степени инфицирования патогенной флорой пазух носа и частоты обострений легочной патологии, повышение сатурации периферической крови кислородом и понижение достигнуто только у больных 1-й группы. Лечение ХРС не оказало значимого влияния на показатели спирометрии, микробный состав мокроты и уровень маркеров воспаления в периферической крови. **Заключение.** Эндоскопическая полисинусотомия с последующей муколитической и антибактериальной терапией области пазух носа является эффективным и хорошо переносимым методом лечения ХРС для взрослых больных МВ.

Ключевые слова: хронический риносинусит, полипы носа, муковисцидоз, ингаляционная терапия, синусотомия.

Для цитирования: Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Синьков Э.В., Красовский С.А., Афанасьева М.В., Поликарпова С.В., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. Хронический риносинусит у взрослых больных муковисцидозом: клинические проявления и подходы к лечению. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 311–320. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-311-320

Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis: clinical manifestation and therapeutic approaches

Galina L. Shumkova^{1,2}, Elena L. Amelina², Valeriy M. Svistushkin¹, Eduard V. Sin'kov¹, Stanislav A. Krasovskiy², Mariya V. Afanas'yeva², Svetlana V. Polikarpova³, Marina Yu. Chernukha⁴, Lusine R. Avetisyan⁴, Igor' A. Shaginyan⁴

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

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

3 – O.M.Filatov Moscow Teaching Hospital No.15, Moscow Healthcare Department: ul. Veshnyakovskaya, 23, Moscow, 111539, Russia;

4 – Honorary Academician N.F.Gamalei Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia: ul. Gamalei 16, Moscow, 123098, Russia

Author information

Galina L. Shumkova, Researcher, Center of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Postgraduate Student at Department of Nose, Throat and Ear Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: eamelina@mail.ru

Valeriy M. Svistushkin, Doctor of Medicine, Professor, Director of Clinics of Nose, Throat and Ear Diseases, Head of Department of Nose, Throat and Ear Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; Chief Otolaryngologist at the Central Federal District of Russia; tel.: (499) 248-55-11; e-mail: svvm3@yandex.ru

Eduard V. Sin'kov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Nose, Throat and Ear Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; Chief Otolaryngologist at the Central Federal District of Russia; tel.: (499) 248-55-38; e-mail: 1178461@mail.ru

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

Mariya V. Afanas'yeva, Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Svetlana V. Polikarpova, Candidate of Medicine, Head of Bacteriological Laboratory, O.M.Filatov Moscow Teaching Hospital No.15, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 375-15-55; e-mail: spolikarpova@mail.ru

Marina Yu. Chernukha, Doctor of Medicine, Professor, Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections, Honorary Academician N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-44-78; e-mail: chernukha@gamaleya.org

Lusine R. Avetisyan, Doctor of Medicine, Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections, Honorary Academician N.F. Gamalei Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-44-78; e-mail: muclab@mail.ru

Igor' A. Shaginyan, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections, Honorary Academician N.F. Gamalei Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-30-01; e-mail: shaginyan@gamaleya.org

Abstract

The aim of this study was to evaluate prevalence of chronic rhinosinusitis (CRS) and nasal polyps in adult patients with cystic fibrosis (CF) in Russian Federation. Additionally, we investigated the clinical course of CRS and developed the optimal therapeutic strategy. **Methods.** Three hundred and forty eight CF patients were involved in the study. Physical examination, computed tomography (CT) of paranasal sinuses and audiometry, if needed, were used. CRS and bilateral nasal polyps were diagnosed in 28 patients. Nasal endoscopy, SNOT-20 questionnaire, rhinomanometry, microbiological examination of sputum and mucus from paranasal sinuses (obtained during puncture or surgery), spirometry, and measurement of serum markers of inflammation were used. Endoscopic sinus surgery was used in 14 patients (the group 1) and others were treated non-surgically (the group 2). Both group were treated during 6 months using intranasal mometasone, mucolytics and antibiotics via PARI SINUSTM nebulizer. **Results.** An improvement in symptoms, CT signs, rhinomanometry parameters and endoscopic signs was seen in both groups after treatment and was more prominent in the surgical treatment group compared to the non-surgical treatment group. Bacterial load reduction in nasal sinuses, decrease in the rate of pulmonary disease exacerbations, and an improvement in oxygen blood saturation were found in the surgical treatment group only. Treatment of CRS did not affect lung function, sputum microbiology and serum inflammatory markers. **Conclusion.** Endoscopic sinus surgery followed by intranasal mucolytics and antibacterials is an effective and well-tolerated treatment in adult CF patients with CRS.

Key words: cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, inhalational therapy, sinus surgery.

For citation: Shumkova G.L., Amelina E.L., Svistushkin V.M., Sin'kov E.V., Krasovskiy S.A., Afanas'yeva M.V., Polikarpova S.V., Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis: clinical manifestation and therapeutic approaches. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 311–320 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-311-320

Муковисцидоз (МВ) является самым распространенным в мире моногенным наследственным заболеванием с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, поражает преимущественно дыхательные пути и систему пищеварения. МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, в его основе лежит дефект структуры и функции муковисцидозного трансмембранного регулятора (CFTR) – белкового

канала, осуществляющего транспорт анионов хлора из эпителиальной клетки через апикальную мембрану. При МВ страдает дыхательная система, застойный слизистый секрет подвергается колонизации различной микрофлорой с дальнейшим прогрессированием воспалительного процесса как в нижних дыхательных путях (НДП), так и в околоносовых пазухах (ОНП) [1–4].

В России МВ встречается в среднем у 1 человека на 10 тыс. новорожденных [1]. Благодаря новым возможностям диагностики и лечения, включая трансплантацию легких, продолжительность жизни людей с МВ увеличивается, большинство пациентов переживают 18-летний рубеж, растет число взрослых больных МВ. В настоящее время медиана выживаемости в мире составляет 40,5 года (*Annual Data Report USA*, 2014) и 39,6 года — в Москве [5, 6]. Перед врачами стоят задачи сохранения жизни пациентов, их трудоспособности, способности к самостоятельной активной деятельности дома и в социуме. Это борьба с хронической инфекцией, недостаточностью поджелудочной железы, явлениями холестаза. Разрабатываемые схемы лечения больных МВ содержат дозировки препаратов и кратность их применения, превышающие максимально рекомендованные [7]. Необходимо создавать протоколы лечения пациентов с МВ. Подобные протоколы существуют для лечения патологии НДП при МВ, однако для патологии верхних дыхательных путей (ВДП) — хронического риносинусита (ХРС) — схемы терапии, объем и показания к хирургическому лечению определены не полностью.

Отмечено, что ХРС с полипами носа (ПН) и без таковых развивается у 90–100 % пациентов с МВ [4, 8]. Он часто сопровождается симптомом назальной обструкции и оказывает отрицательное влияние на течение заболевания легких, понижает качество жизни больных МВ [3, 4, 9]. В результате дисфункции CFTR возникает резкое (в 30–60 раз) сгущение назальной слизи, которая является питательной средой для развития патогенной микрофлоры. В анатомически изолированной области пазух носа при отсутствии мукоцилиарного клиренса (МЦК) и обструкции естественных соустьев формируется обособленный микробиом, нередко отличный от микробиома легких и требующий отдельных методов санации [3, 9, 10]. По результатам исследования отечественных ученых¹ показано, что высокопатогенные микроорганизмы из зоны ОНП могут являться источником инфекции для легких, что подтверждает необходимость лечебных мероприятий в области ВДП. Для доставки муколитических и топических антибактериальных препаратов (АБП) в область ОНП существуют специальные компрессорные ингаляционные системы² [11]. Для устранения анатомических препятствий дренирования и удаления патологического содержимого из полости носа и ОНП может быть показано хирургическое пособие, при котором значительно повышается эффект консервативной терапии. Поиск метода хирургического вмешательства на ОНП для взрослых больных МВ ведется давно [12]. В настоящее время оптимальной названа расширенная эндоскопическая функциональная риносинусотомия (*Functional Endoscopic Sinus Surgery* — FESS) — малоинвазивный эффективный

метод, подходящий даже для ослабленных пациентов [3]. При использовании эндоскопической техники данный подход позволяет устранить анатомические препятствия и патологические образования зоны ОНП, не вызывая обширных повреждений и кровопотери, сохранить анатомическую структурность полости носа и значительно расширить естественные соустья пазух носа [13]. Впервые FESS был применен *D. Kennedy* (США) в 1985 г. В связи с тем, что на данный момент в мире нет большого опыта применения расширенной FESS у взрослых больных МВ, существует необходимость разработки схемы лечения ХРС для пациентов этой категории с применением сочетанного терапевтического и хирургического подхода.

Целью данного исследования явилось изучение распространенности ХРС и подходов к его лечению у взрослых больных МВ.

Материалы и методы

Обследованы пациенты из 43 регионов России с подтвержденным диагнозом муковисцидоз, получающие амбулаторное и стационарное лечение в Центре муковисцидоза для взрослых (Москва). В 2015–2018 гг. изучалась структура оториноларингологической патологии у пациентов ($n = 348$) в возрасте 18–69 лет. Больные были осмотрены оториноларингологом (табл. 1).

В зависимости от размера полипы носа (ПН) принято классифицировать по степени (I степень — ПН в области среднего носового хода, II — ПН в области среднего и общего носового хода, доходят до уровня нижнего конца средней носовой раковины и III — ПН тотально занимают все носовые ходы. У 87 (25 %) обследованных пациентов выявлен ХРС с двусторонними ПН II степени, из них случайным образом сформирована выборка больных ($n = 28$), рандомизированных на 2 группы по 14 человек для сравнения эффективности комбинированного (1-я группа — FESS + консервативное лечение) и консервативного (2-я группа) методов лечения. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом 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 (Сеченовский Университет)). У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

На старте исследования всем пациентам ($n = 28$) выполнены следующие исследования: эндоскопия полости носа (оценка следующих признаков в бал-

¹ Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Кунда М.С. и др. Сопоставление микробиома назальных пазух и легких у пациентов с муковисцидозом. В кн.: В поисках моделей персонализированной медицины: Сборник научных трудов V Международной конференции «Постгеном'2018». Казань, 29 октября — 2 ноября 2018 г. Москва—Казань; 2018: 204.

² Мартынова И.В. Особенности течения хронического риносинусита и его клиническое значение в патологии нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2012.

Таблица 1
Организация исследования
Table 1
Study design

Дизайн исследования	Задачи исследования	Число групп	Возраст, годы
Одномоментное (n = 348: 158 мужчин, 190 женщин)	Определение распространенности ХРС с ПН и без таковых	1	25,80 ± 6,29
Проспективное открытое рандомизированное в параллельных группах в течение 12 мес. (n = 28: 14 мужчин, 14 женщин)	Сравнительное исследование 2 подходов к лечению ХРС (комбинированного и консервативного) по влиянию на: - состояние ВДП - состояние НДП и изменение воспалительных маркеров в периферической крови - количество обострений заболевания легких за 1 год	2 (по 14 человек)	23,80 ± 3,94

Примечание: ХРС – хронический риносинусит; ПН – полипы носа; ВДП – верхние, НДП – нижние дыхательные пути.

лах: гиперемия и отек слизистой, количество и цвет выделений в полости носа), компьютерная томография (КТ) ОНП (оценка количества затененных пазух в баллах по *Lund–Mackey*), сбор анамнеза и жалоб при помощи визуальных аналоговых шкал (дыхание, обоняние) и опросника *Sino Nasal Outcome Test* (SNOT-20) [14], передняя активная риноманометрия (суммарный объемный воздушный поток (СОВП) и суммарное сопротивление воздушному потоку (ССВП)), культуральное исследование мокроты и аспирата из верхнечелюстных пазух, оценка МЦК, лабораторное исследование показателей крови – общий иммуноглобулин Е, количество лейкоцитов крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), оценены показатели спирометрии (функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)) и уровень сатурации гемоглобина кислородом в периферической крови.

У пациентов 1-й группы в Клинике болезней уха, горла и носа Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) после обследования выполнена эндоскопическая полипотомия носа и расширенная полисинусотомия (удаление ПН, расширение естественных соустьев и санация ОНП). Использовался интубационный наркоз (n = 3) и местная анестезия с контролируемой седацией (n = 11). У пациентов 2-й группы оперативное лечение не проводилось.

В послеоперационном периоде больные 1-й группы, так же, как и 2-й, получали консервативное лечение в течение всего периода наблюдения с оценкой выраженности эндоскопических признаков ХРС через 3 мес. и всех исходных показателей повторно – через 6 мес. от начала лечения; через 12 мес. оценивалось количество обострений хронического гнойного бронхита за прошедший год. Консервативное лечение включало антибактериальную терапию (АБТ), промывание полости носа физиологическим раствором (200 мл) 2 раза в сутки перед проведением ингаляций, мометазона фураат-спрей в нос 400 мкг в сутки непрерывно в течение 6 мес. Пациенты также получали топические АБП в область ОНП через компрессорную ингаляционную систему *PARI Sinus*TM с режимом для пазух носа по следующей схеме:

- ежедневно – муколитический препарат (рекомбинантная человеческая ДНаз – пульвизим) в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки, 2%-ный раствор натрия хлорида 3 мл 1 раз в сутки;
- топический АБП (использовались препараты, разрешенные к ингаляционному и внутрисполостному введению) (табл. 2).

*PARI Sinus*TM является единственной ингаляционной системой, подающей мелкодисперсный аэрозоль с частицами < 5 мкм непосредственно в полость пазух носа путем пульсирующей подачи. Подбор АБП для ОНП не зависел от топического лечения легких.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета прикладных программ SPSS 21 (SPSS Inc., США). Для всех групп данных определено среднее значение ± среднееквадратичное отклонение, а также медиана (межквартильный размах (МКР)). Выполнялось сравнение достоверности средних значений при помощи t-критерия Стьюдента для парных и непарных выборок. Достоверными считались различия при $p < 0,001$ (очень высокая степень достоверности), $p < 0,05$ (высокая степень достоверности). Для оценки категориальных переменных использовалось процентное соотношение. Для определения взаимосвязи 2 признаков применялся двусторонний корреляционный анализ по Пирсону.

Таблица 2
Подбор топической антибактериальной терапии
для верхних дыхательных путей
Table 2
Upper airway topical antibacterial treatment

Представители микробной флоры	Топический АБП	Суточная дозировка
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Тобрамицин (брамитоб)	300 мг в сутки (по ½ дозы 2 раза в сутки)
	Диоксидин 1 % (антибактериальный химиопрепарат)	3 мл в сутки
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Коллистиметат натрия (колистин)	2 млн ЕД в сутки (по ½ дозы 2 раза в сутки)
<i>Burkholderia cepacia</i> complex, <i>Achromobacter</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i>	Тиамфеникол (флуимуцил антибиотик ИТ)	500 мг в сутки (по ½ дозы 2 раза в сутки)

Примечание: АБП – антибактериальный препарат.

Таблица 3
Основные клинические характеристики обследуемых пациентов
Table 3
Main clinical parameters of the patients

Показатель	1-я группа (операция + консервативное лечение) $n = 14$	2-я группа (консервативное лечение) $n = 14$	Достоверность различия p 1-й и 2-й групп
Возраст, годы	$23 \pm 3,8$	$24,5 \pm 4,0$	0,323
Пол, %:			
• мужской	57,1	42,9	–
• женский	42,9	57,1	–
Генотип, %:			
• тяжелый	64,3	57,1	
• мягкий	35,7	42,9	–
Возраст постановки диагноза, мес.:			0,735
• среднее $\pm$ СО	$51 \pm 67,3$	$59 \pm 58,2$	
• МКР	18,5 (239)	30 (155)	
Индекс массы тела, кг / м ²	$18,3 \pm 2,8$	$17,35 \pm 2,3$	0,340
IgE общий, МЕ / мл	$26,4 \pm 51,65$	$106,2 \pm 147,4$	0,067
ФЖЕЛ, % _{доп.}	$75,9 \pm 25,7$	$76,8 \pm 20,71$	0,914
ОФВ ₁ , % _{доп.}	$54,0 \pm 25,5$	$56,1 \pm 27,4$	0,834
Количество обострений легочной инфекции за предыдущий год:			0,360
• МКР	6 (2)	6 (8)	
• min–max	4–6	4–12	

Примечание: СО – стандартное отклонение; МКР – межквартильный размах; Ig – иммуноглобулин; ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Результаты и обсуждение

У пациентов ($n = 348$) в возрасте 18–69 лет ХРС отмечен в 100 % случаев. Больные предъявляли следующие жалобы: 229 (66 %) – на заложенность носа, 90 (25,9 %) – на нарушение обоняния, 261 (75 %) – на густые выделения из носа, 137 (39,6 %) – на локальную головную боль.

ХРС без ПН с обострениями 1 раз в 2 года и реже (легкое течение) наблюдался у 52 (15 %) человек, ХРС без ПН с обострениями ≥ 2 раз в год ежегодно (тяжелое течение) – у 178 (51 %). ХРС с ПН всегда сопровождался обострениями ≥ 2 раз в год (тяжелое течение) в целом обнаружен у 118 (34 %) больных, из них у 28 (8 %) – ПН I степени, у 87 (25 %) – II, у 3 (1 %) – III степени. Таким образом, можно сделать вывод о том, что наиболее распространенной формой ХРС среди взрослых больных МВ изученной выборки является ХРС без ПН тяжелого течения, ХРС с ПН всегда имеет тяжелое течение, самой распространенной степенью ПН является II.

В табл. 3 представлены основные клинические показатели по 2 группам.

Их данных, приведенных в табл. 3, видно, что пациенты обеих групп имеют схожие антропометрические, функциональные и клинические характеристики. Таким образом, можно говорить об отсутствии различий между всеми показателями в обеих группах на исходном уровне.

Учитывая данные О.В.Мартыновой², M.Di Cicco et al., M.C.Berkhout, J.G.Mainz et al. [15–17] о безопасности и отсутствии системных побочных эффектов от применения тобрамицина (300 мг в сутки) и колистина при монотерапии и в комбинации при топическом интраназальном применении, пациентам

назначалась местная АБТ ВДП и НДП. При ингаляции АБП через компрессорную ингаляционную систему отмечены следующие нежелательные явления: жжение в полости носа при проведении ингаляций у 1 пациента 1-й группы (ингаляции тобрамицином, выполнена замена на 1%-ный диоксидин), горький вкус во рту после ингаляции диоксидином отметили 2 больных из разных групп (1 пациент 2-й группы продолжил применение), отечность в полости носа после применения диоксида отметил 1 пациент 2-й группы (замена препарата), неприятный вкус во рту на фоне применения флуимуцил-антибиотика ИТ отметил 1 больной 1-й группы. Таким образом, применение колистина через небулайзер не вызвало побочных эффектов и неприятных ощущений у всех использовавших его пациентов; раздражение слизистой носа при применении

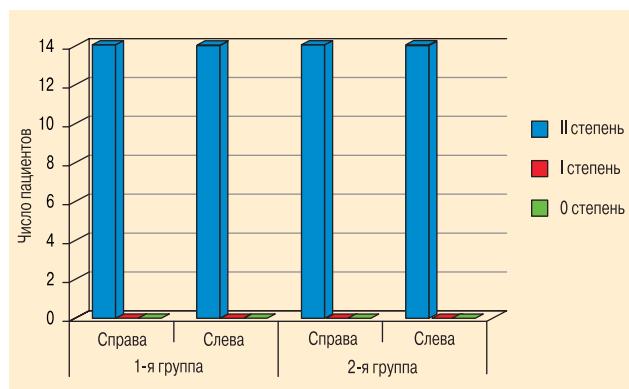


Рис. 1. Динамическое сравнение показателей степени полипоза носа (справа и слева) у пациентов обеих групп перед началом исследования и после лечения хронического риносинусита; n
Figure 1. Change in nasal polyp severity (left side and right side) in the groups 1 and 2 at baseline and after the treatment; n

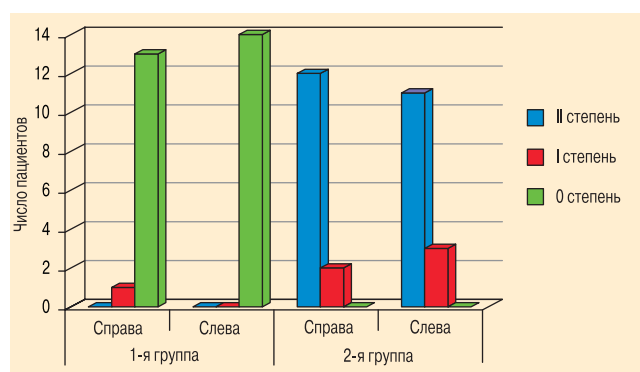


Рис. 2. Динамическое сравнение показателей степени полипоза носа (справа и слева) у пациентов обеих групп перед началом исследования и через 6 мес. после лечения хронического риносинусита; *n*

Figure 2. Change in nasal polyp severity (left side and right side) in the groups 1 and 2 at baseline and 6 months after the treatment; *n*

тобрамицина отмечено в 1 случае; аллергическая реакция на диоксидин — также в 1 случае. Остальные нежелательные эффекты (неприятный вкус и запах) наблюдались в 2 случаях при использовании диоксидина и в 1 случае — при использовании флуимуцил-антибиотика ИТ, что может быть связано с индивидуальными вкусовыми и обонятельными особенностями.

При динамической оценке показателей, характеризующих состояние ВДП, продемонстрированы существенные различия исходных показателей и их значений после лечения ХРС. Как видно на рис. 1, 2, в при осмотре через 3 мес. после операции ПН отсутствовали у всех пациентов 1-й группы, при осмотре через 6 мес. отмечен полипоз носа I степени справа у 1 пациентки, у которой наблюдалась повышенная кровоточивость в ходе операции и связанные с этим технические трудности ее выполнения.

В группе консервативного лечения (2-я), динамика уменьшения размера ПН на этапе первого контрольного осмотра (через 3 мес. лечения) была статистически незначимой ($p > 0,05$); на этапе второго осмотра (через 6 мес. лечения) различие было значимым в обеих половинах носа ($p = 0,04$). Однако при лечении в течение 6 мес. размер ПН сократился со II до I степени в 17,9 % случаев.

При статистической оценке продемонстрировано значимое уменьшение воспалительных признаков в 1-й группе при эндоскопии полости носа ($p < 0,001$) в процессе лечения ХРС через 3 и 6 мес. В 1-й группе установлено значимое повышение прозрачности ОНП по данным КТ ($p < 0,001$), улучшение МЦК ($p < 0,001$), показателей передней активной риноманометрии (СОВП, ССВП) ($p < 0,001$). При сравнении результатов анкетирования пациентов 1-й группы также продемонстрировано достоверное улучшение носового дыхания ($p < 0,001$), обоняния ($p < 0,001$) и значимое уменьшение выраженности жалоб по результату опросника SNOT-20 ($p < 0,001$).

Во 2-й группе через 6 мес. терапии ХРС обнаружено значимое уменьшение симптомов воспаления по результатам эндоскопического осмотра ($p < 0,001$), улучшение дыхательной функции носа

по результату передней активной риноманометрии ($p < 0,001$), ускорение МЦК ($p < 0,001$). Небольшая положительная динамика прослеживается в отношении снижения затенения ОНП по результатам КТ ($p = 0,01$). Пациентами 2-й группы после лечения не отмечено улучшения обоняния ($p = 0,12$), сохранялось умеренное улучшение носового дыхания ($p = 0,03$), однако при этом отмечено суммарное снижение выраженности жалоб по SNOT-20 ($p < 0,001$).

При сравнении результатов лечения ХРС по всем клиническим показателям между 1-й и 2-й группами наблюдается значимое отличие ($p < 0,001$) в пользу 1-й группы.

Количество обострений патологии легких за предыдущий год не изменилось во 2-й группе после лечения ($p = 0,87$) (исходно — $6,1 \pm 0,4$; $5,6 \pm 0,8$ — через 1 год) в сравнении со значимым уменьшением в 1-й группе ($p < 0,001$) (исходно — $6,1 \pm 1,9$; $3,6 \pm 1,1$ — через 1 год); рис. 3.

При динамическом сравнении результатов клинических и функциональных показателей организма (ФЖЕЛ, ОФВ₁, содержание в периферической крови лейкоцитов, СОЭ и СРБ крови) статистически значимых различий у больных обеих групп не установлено ($p > 0,05$).

Показатели сатурации периферической крови кислородом (SpO₂) значительно улучшились при восстановлении нормального носового дыхания в 1-й группе — от $92,3 \pm 2,3$ % в среднем по группе на старте исследования SpO₂ возросла до $95,9 \pm 1,9$ % ($p < 0,001$) через 6 мес. после FESS. Во 2-й группе SpO₂ осталась неизменной ($p > 0,05$) и составила в среднем по группе $92,0 \pm 6,8$ % (исходно) и $92,1 \pm 3,7$ % (через 6 мес.).

При проведении корреляционного анализа по Пирсону выявлена прямая корреляционная связь

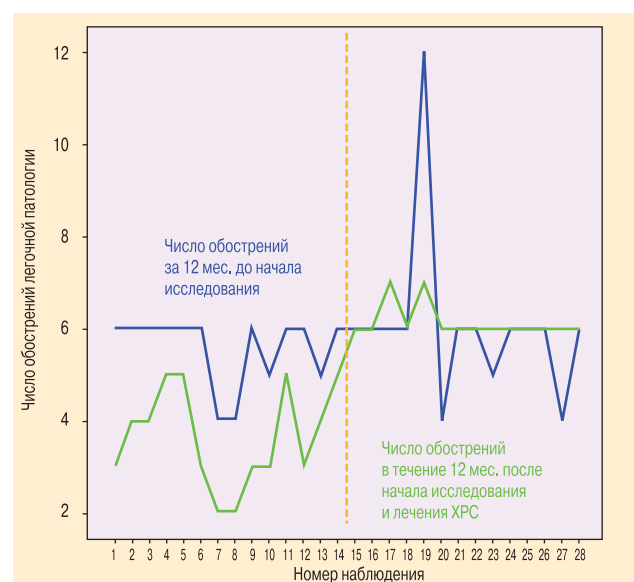


Рис. 3. Характеристика частоты обострений патологии легких за 1 год в обеих группах за весь период лечения (1–14-е наблюдения — 1-я группа; 15–28-е наблюдения — 2-я группа)

Примечание: ХРС — хронический риносинусит.

Figure 3. An annual rate of exacerbation of pulmonary disease (cases 1 to 14 are included in the group 1 and are given in yellow; cases 15 to 28 are included in the group 2)

между наличием полисинусотомии в протоколе лечения пациентов 1-й группы и нескольких основных показателей, определяющих местный статус ВДП и функцию носового дыхания. Очень высокая корреляционная связь ($p < 0,001$) определена между проведенной операцией с последующей ингаляционной терапией (см. раздел «Материалы и методы») и:

- 1) выраженностью воспалительных признаков в полости носа (эндоскопия) ($r = -0,929$);
- 2) показателями степени затенения ОНП по данным КТ ($r = -0,842$);
- 3) показателями передней активной риноманометрии:
 - суммарный объемный поток воздуха ($r = 0,693$);
 - суммарное сопротивление воздушному потоку ($r = -0,72$);
- 4) симптомами затруднения носового дыхания ($r = -0,973$) и потери обоняния ($r = -0,95$);
- 5) показателями выраженности синоназальных симптомов по результатам анкетирования SNOT-20 ($r = -0,959$);
- 6) количеством обострений легочной патологии за 1 год ($r = -0,849$).

Отмечена высокая корреляционная связь ($p < 0,05$) между наличием полисинусотомии в протоколе лечения и SpO_2 ($r = 0,552$).

Таким образом, продемонстрирован значимый положительный эффект от применения комбинированного подхода к лечению ХРС у пациентов с МВ — проведения FESS с дальнейшим консервативным лечением на все приведенные клинико-функциональные показатели состояния ОНП.

Получены данные о наличии прямой корреляционной связи между хирургическим методом лечения в сочетании с консервативным (1-я группа) и скоростью МЦК с более низкой степенью достоверности при $p = 0,055$ ($r = -0,367$), отрицательная зависимость. Это может быть обусловлено крайне низкими значениями МЦК для больных МВ и временным эффектом муколитических препаратов. Вследствие одинакового муколитического эффекта топических препаратов для обеих групп МЦК слизистой носа точно так же значительно улучшается в группе консервативного лечения, как и в группе с предварительно выполненной полисинусотомией. В обоих случаях имеет место улучшение МЦК с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$), что говорит о выраженной пользе от применения человеческой ре-

комбинантной ДНКазы в области ВДП, поскольку эффект улучшения МЦК достигается даже при отсутствии хирургического лечения.

Не выявлено корреляционной взаимосвязи между показателями спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ₁), лейкоцитозом крови, СОЭ и содержанием СРБ в крови, поскольку эти показатели отражают состояние и тяжесть воспалительных проявлений патологии легких (НДП по своему объему являются очагом инфекции значительно больших размеров, чем область ОНП).

При сопоставлении видового микробного состава мокроты и аспирата из ОНП выявлено, что между ними имелись видовые отличия в 13 (46,4 %) случаях: у 5 (17,9 %) пациентов 1-й группы и 8 (28,6 %) — 2-й. В остальных случаях видовой состав образцов из НДП и ВДП был одинаков (15 (53,6 %) случаев: у 9 (32,1 %) пациентов 1-й группы и 6 (21,4 %) — 2-й).

При проведении мониторингирования микробного пейзажа ОНП и НДП в обеих группах оценена динамика изменения массивности обсеменения патогенными возбудителями. Положительным результатом явилось снижение массивности обсеменения патогенными возбудителями в > 2 раза, либо эрадикация микроорганизма.

В 1-й группе в 14 образцах содержимого ОНП выявлены 11 образцов монокультур и 3 образца смешанной микрофлоры. По результатам культурального исследования образцов с монокультурой после лечения в 1-й группе плотность посева *S. aureus* снизилась с 10^4 до 10^2 в 2 (7,1 %) случаях; плотность посева *P. aeruginosa* — с 10^4 до 10^2 — у 2 пациентов и с 10^6 до 10^3 — у 1 больного; в 3 (10,7 %) случаях произошло суммарно 2-кратное понижение плотности посева *P. aeruginosa*. Эрадикация возбудителя у больных с выявленными монокультурами произошла в следующем соотношении: *S. aureus* — в 3 (10,7 %) случаях, *Stenotrophomonas maltophilia* — в 1 (3,6 %) случае, *P. aeruginosa* — в 1 (3,6 %) случае, *Achromobacter spp.* — в 1 (3,6 %) случае. В случае смешанной инфекции плотность посева *Achromobacter spp.* 10^2 и *S. aureus* 10^4 произошла эрадикация *Achromobacter spp.* и понижение плотности посева *S. aureus* до 10^2 . В случае смешанной инфекции *P. aeruginosa* 10^4 и *B. cepacia complex* 10^7 после лечения достигнуто соотношение *P. aeruginosa* 10^2 и *B. cepacia complex* 10^3 , т. е. для обоих возбудителей плотность посева понизилась в 2 раза. В случае сочетания *S. maltophilia* 10^2 и *P. aeruginosa* 10^4 произош-

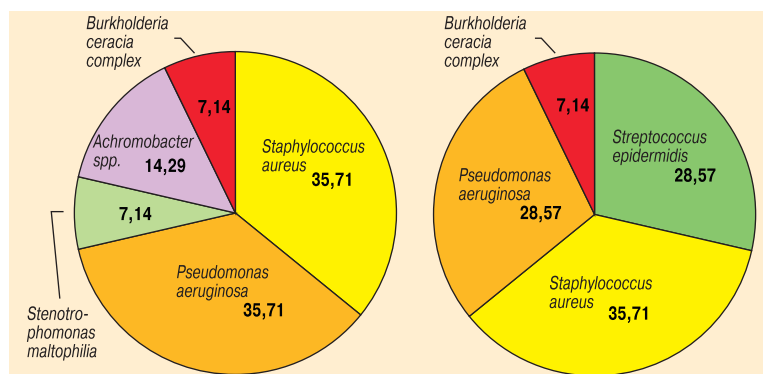


Рис. 4. Микробиологическая характеристика зоны околоносовых пазух у больных 1-й группы (до и после лечения)

Примечание: ОНП — околоносовые пазухи.

Figure 4. Microbiological landscape of paranasal sinuses in the group 1 at baseline and after the treatment

ла эрадикация *S. maltophilia*, плотность высева *P. aeruginosa* осталась прежней. В итоге во всех случаях достигнуто снижение плотности одного или нескольких возбудителей или эрадикация патогенного микроорганизма. Видовое соотношение возбудителей инфекции ОНП в 1-й группе представлено на рис. 4.

Результаты культурального исследования образцов из ОНП во 2-й группе представлены в 8 случаях монокультурой и в 5 случаях — смешанной микрофлорой. Среди 5 образцов с монокультурой *P. aeruginosa* с немукцидным фенотипом (17,9 %), 3 образцов с *P. aeruginosa* с мукцидным фенотипом (10,7 %) и 1 образца с *B. cepacia complex* (3,6 %) после лечения не отмечено значимого ($> 10^2$) изменения плотности высева. В группе с высевом смешанной микрофлоры из ОНП в 3 (10,7 %) случаях, представленных *B. cepacia complex* + *S. aureus*, *S. maltophilia* + *P. aeruginosa*, *S. aureus* + *P. aeruginosa*, значимого изменения плотности высева патогенных микроорганизмов не получено. В случае смешанной инфекции *S. aureus* 10^6 и *P. aeruginosa* 10^5 после лечения отмечено понижение плотности высева *S. aureus* до 10^2 . В случае смешанной инфекции *S. aureus* 10^3 и *S. maltophilia* 10^4 отмечена эрадикация *S. maltophilia*. Таким образом, во 2-й группе ни в одном случае не достигнуто значимого понижения плотности высева синегнойной инфекции, эрадикация *S. maltophilia* определяется в 1 случае в составе смешанной инфекции.

Согласно приведенным данным, показано положительное влияние FESS с последующим консервативным лечением на видовой состав и плотность высева патогенной микрофлоры из ОНП. Во 2-й группе микробиологический пейзаж ОНП не меняется в результате сохраняющейся обструкции соустьев верхнечелюстных пазух, отсутствия клиренса их содержимого и доступа топических лекарственных препаратов. Это наблюдение свидетельствует о пользе FESS при лечении ХРС у пациентов с МВ.

Микробный пейзаж НДП в обеих группах был представлен следующими патогенами — *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, *S. maltophilia*. Существенных изменений его состава после курса лечения ХРС в течение 6 мес. не выявлено ни в одной из групп.

Впервые обследована большая выборка взрослых больных МВ ($n = 348$), выявлен ХРС с ПН и без таковых, проанализирована распространенность (%) всех форм ХРС, определена наиболее часто встречающаяся среди них форма ХРС (ХРС без ПН тяжелого течения), а также наиболее часто наблюдаемая степень полипоза полости носа (II). Выполнен сбор и анализ жалоб пациентов, связанных с ХРС, из них самыми частыми оказались заложенность носа, гипосмия, густое отделяемое из носа и локальная головная боль.

По данным проведенных ранее исследований в области ХРС при МВ не только затрагивались отдельные аспекты данной проблемы, но и чаще всего проводились в группах больных детского или смешанного возраста. В работе О.В.Мартыновой²

(2012) сравнивалась эффективность препарата пульмозим с аминогликозидами, вводимыми в ОНП при помощи PARI SinusTM (колистин 1–2 млн ЕД в сутки или тобрамицин 300 мг в сутки 6 курсами по 28 дней). J.Lavin et. al. (2013) сравнивались микробный состав мокроты и промывной жидкости из ОНП, взятой интраоперационно у детей в возрасте моложе и старше 8 лет, при этом аспект санации патогенной флоры из ОНП не затрагивался [10].

M.Di Cicco et. al. (2014) проведена оценка эффективности назального спрея, содержащего 3%-ный тобрамицин для лечения бактериального риносинусита у пациентов с МВ смешанной группы в возрасте 5–26 лет [16]. По данным этого исследования доказаны безопасность и положительное влияние тобрамицина и колистина на состояние слизистой полости носа и уменьшение постназального затека, однако при инстилляциях в полость носа вещество не попадает в полости ОНП и не оказывает там лечебного эффекта. В исследовании M.C.Berkhout и van A.J.Velzen et. al. (2014) с участием взрослых пациентов ($n = 10$) также изучена и доказана безопасность и полное отсутствие системных побочных эффектов от применения тобрамицина (300 мг в сутки) и колистина при монотерапии и в комбинации при инстилляциях в полость носа при высокой местной эффективности препаратов; рекомендовано их применение при ХРС у больных с МВ. Однако при проведении данного исследования также не затрагивалась область синусов носа [15]. В работе J.G.Mainz et. al. рассматривалось применение тобрамицина 80 мг в сутки в ингаляциях в область ОНП через PARI SinusTM в группе пациентов с МВ ($n = 6$) в течение 28 дней, при этом показаны безопасные сыровоточные уровни препарата, понижение плотности высева *P. aeruginosa* из ОНП в 67 % случаев [17].

При проведении настоящего исследования применялся 2%-ный раствор натрия хлорида для ингаляций в область ОНП, широко используемый в ЛОР-практике. По заключению D.Jeffrey и D.Kennedy [13], 2%-ный раствор NaCl улучшает МЦК, понижает микробную нагрузку при ХРС; продемонстрирована также его польза при введении через компрессорный небулайзер в область ОНП.

Основываясь на опыте исследователей, которые доказали безопасность топического применения тобрамицина и колистина в полости носа и ОНП, а также на опыте применения тиамфеникола и диоксида в ЛОР-практике², в настоящей работе пациентам с МВ назначались ингаляционные АБП и муколитические препараты с эффективным методом доставки препаратов в полости пазухи носа через ингаляционную систему PARI SinusTM [11, 16, 17]. Группа пациентов, вошедших в данное исследование, имеет значительно большую численность по сравнению с проводимыми ранее исследованиями в этой области, что позволяет сделать достоверные статистические выводы. При этом выявлена достаточно хорошая переносимость всех топических препаратов.

Рассмотрена тактика лечения 2 различными путями — с применением хирургического вмешательства

и консервативным. Впервые в России исследована эффективность расширенной FESS как метода хирургического лечения ХРС с последующей лекарственной терапией у взрослых больных МВ. По результатам настоящего исследования показана эффективность данного подхода, которая выражалась в улучшении носового дыхания, что отражено в повышении СОВП и снижении ССВП, минимальных проявлениях роста ПН в течение 6 мес. после операции, улучшении микробного пейзажа ОНП в большинстве случаев, снижении воспалительной картины в полости носа и уменьшении жалоб пациентов. По данным анализа результатов 2 различных методик лечения показаны значительные преимущества влияния комбинированного метода лечения на течение ХРС, однако требуется продолжение исследований в этой области. Консервативное лечение в послеоперационном периоде служит противоречивой и поддерживающей мерой, оказывает более выраженный клинический эффект по сравнению с только консервативным подходом. Оперативным путем восстанавливается проходимость носовых ходов, нормализуются носовое дыхание, доступ воздуха и лекарственных веществ при ингаляциях в полости ОНП, происходит санация их патологического содержимого интраоперационно и поддержание этого состояния в дальнейшем. Консервативное лечение без предварительной полисинусотомии в определенной степени положительно влияет на некоторые симптомы ХРС, однако сохранение назальной обструкции, отсутствие прямого воздействия лекарственных препаратов на слизистую обтурированных полипами пазух не позволяют достичь их максимальной санации. По данным оценки затенения пазух носа на КТ ОНП в группе комбинированного лечения наблюдается значимое улучшение ($p < 0,001$) по сравнению с исходным предоперационным уровнем, что говорит о хорошем терапевтическом эффекте ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), а также проводимой лекарственной санационной терапии пазух носа. При таком лечении достоверно предотвращается рецидив ПН и ОНП.

Понижение воспалительных проявлений со стороны слизистой носа в обеих группах говорит о положительном влиянии топических муколитических препаратов и АБП на слизистую ВДП.

Показатели передней активной риноманометрии улучшились в обеих группах с преимуществом числовых показателей в группе после FESS. Для пациентов это имеет большое значение, поскольку найти способ улучшения носового дыхания у больных МВ, которым по степени тяжести общего состояния полисинусотомия не показана, очень важно.

Следует отметить санирующий эффект FESS как один из важнейших аспектов лечения ХРС, при этом наглядно продемонстрировано изменение микробного пейзажа в области ОНП после оперативного лечения. Самым устойчивым для эрадикации микроорганизмом в обеих группах явились возбудители *B. cepacia complex*.

Значимого влияния результатов лечения ХРС на тяжесть патологии легких, что, видимо, связано с патоморфологической перестройкой бронхоальвеолярной системы и трудностями в эвакуации мокроты из деформированного бронхиального дерева, не отмечено. Обращает на себя внимание значимое ($p < 0,001$) повышение сатурации гемоглобина кислородом в периферической крови у пациентов после FESS, что связано с улучшением дыхательной функции полости носа. За 1 год наблюдения после FESS у больных достоверно уменьшилось количество курсов системной АБТ — в среднем с 6,1 до 3,6. Такие результаты, вероятно, объясняются уменьшением отрицательного воздействия постназального затека на хроническую патологию легких [1, 3, 11, 12].

Наличие высокой корреляционной связи между проведением расширенной FESS и улучшением основных симптомов ХРС, а также со снижением степени тяжести инфекции ОНП и повышением сатурации гемоглобина кислородом в периферической крови свидетельствует о преимуществе комбинированного метода лечения ХРС у больных МВ.

Заключение

Малоинвазивная эндоскопическая хирургия в форме расширенной FESS с последующей муколитической терапией и АБТ в область ОНП в сочетании с иГКС является эффективным, удобным и хорошо переносимым методом лечения ХРС для взрослых больных МВ.

Благодарности

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «ПАРИ синергия в медицине» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «ПАРИ синергия в медицине», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные отношения к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «ПАРИ синергия в медицине» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

Acknowledgments

This publication is supported by “Pari Synergy in Medicine” LLC (Russia) in accordance with the intrinsic politics of the community and the current legislation of the Russian Federation. The “Pari Synergy in Medicine” LLC, its officials and representatives have not participated in writing this article and are not responsible to its content or any possible pertinent arrangements and financial agreements with any third parties. The author's opinion could differ from the official position of the “Pari Synergy in Medicine” LLC.

Литература

1. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Афанасьева М.В. и др. Повышение качества пульмонологической помощи пациентам с муковисцидозом. *Поликлиника*. 2019; 1 (2): 34–40.
2. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
3. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66.

4. Kang S.H., Dalcin P. de T., Piltcher O.B., Migliavacca R. de O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (1): 65–76. DOI: 10.1590/S1806-37132015000100009.
5. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронкова А.Ю. и др. (ред.). Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. М.: Медпрактика-М; 2018.
6. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Горинова Ю.В. и др. Динамика некоторых показателей здоровья взрослых больных муковисцидозом, наблюдаемых в НИИ пульмонологии, за 2003–2018 гг. *Клиническая практика.* 2018; 9 (4): 25–32. Доступно на: <http://www.clinpractice.ru/upload/iblock/0c3/0c3b16ec78d975626f4d3e0c00d6fea4.pdf>
7. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия: Национальный консенсус. М.: Боргес; 2016.
8. Babinski D., Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (5): 619–624. DOI: 10.1016/j.ijporl.2008.01.010.
9. Sobin L., Kawai K., Irace A. L. et al. Microbiology of the upper and lower airways in pediatric cystic fibrosis patients. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2017; 157 (2): 302–308. DOI: 10.1177/0194599817702332.
10. Lavin J., Bhushan B., Schroeder J.W. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2013; 77 (5): 686–689. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.01.018.
11. Геппе Н.А., Малавина У.С., Дронов И.А. и др. Новая технология лечения риносинуситов у детей. *Доктор.Ру.* 2010; 1 (52): 7–10.
12. Rickert S., Banuchi V.E., Germana J.D. et al. Cystic fibrosis and endoscopic sinus surgery: relationship between nasal polyposis and likelihood of revision endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2010; 136 (10): 988–992. DOI: 10.1001/archoto.2010.162.
13. Suh J.D., Kennedy D.W. Treatment options for chronic rhinosinusitis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8 (1): 132–140. DOI: 10.1513/pats.201003-028RN.
14. Bock J.M., Schien M., Fischer C. et al. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52 (2): 167–174. DOI: 10.1002/ppul.23613.
15. Berkhout M.C., van Velzen A.J., Touw D.J. et al. Systemic absorption of nasally administered tobramycin and colistin in patients with cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (11): 3112–3115. DOI: 10.1093/jac/dku239.
16. Di Cicco M., Alicandro G., Claut L. et al. Efficacy and tolerability of a new nasal spray formulation containing hyaluronate and tobramycin in cystic fibrosis patients with bacterial rhinosinusitis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 455–460. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.02.006.
17. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 209–217. DOI: 10.2147/DDDT.S54064.
3. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66.
4. Kang S.H., Dalcin P. de T., Piltcher O.B., Migliavacca R. de O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (1): 65–76. DOI: 10.1590/S1806-37132015000100009.
5. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu. et al. (eds.). [A register of patients with cystic fibrosis in Russian Federation. 2016]. Moscow: Medpraktika-M; 2018 (in Russian).
6. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Gorinova Yu.V. et al. A change in some health-related parameters of adult patients with cystic fibrosis followed-up in Federal Pulmonology Research Institute in 2003 to 2018. *Klinicheskaya praktika.* 2018; 9 (4): 25–32. Available at: <http://www.clinpractice.ru/upload/iblock/0c3/0c3b16ec78d975626f4d3e0c00d6fea4.pdf> (in Russian).
7. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. (eds.). [Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy: National Consensus]. Moscow: Borges; 2016. Available at: http://ostrovvaru.com/biblioteka/Chiesi_consensus_new_A4.pdf (in Russian).
8. Babinski D., Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (5): 619–624. DOI: 10.1016/j.ijporl.2008.01.010.
9. Sobin L., Kawai K., Irace A. L. et al. Microbiology of the upper and lower airways in pediatric cystic fibrosis patients. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2017; 157 (2): 302–308. DOI: 10.1177/0194599817702332.
10. Lavin J., Bhushan B., Schroeder J.W. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2013; 77 (5): 686–689. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.01.018.
11. Geppe N.A., Malyavina U.S., Dronov I.A. et al. [A novel therapeutic technique for rhinosinusitis in children]. *Doktor.Ru.* 2010; 1 (52): 7–10 (in Russian).
12. Rickert S., Banuchi V.E., Germana J.D. et al. Cystic fibrosis and endoscopic sinus surgery: relationship between nasal polyposis and likelihood of revision endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2010; 136 (10): 988–992. DOI: 10.1001/archoto.2010.162.
13. Suh J.D., Kennedy D.W. Treatment options for chronic rhinosinusitis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8 (1): 132–140. DOI: 10.1513/pats.201003-028RN.
14. Bock J.M., Schien M., Fischer C. et al. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52 (2): 167–174. DOI: 10.1002/ppul.23613.
15. Berkhout M.C., van Velzen A.J., Touw D.J. et al. Systemic absorption of nasally administered tobramycin and colistin in patients with cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (11): 3112–3115. DOI: 10.1093/jac/dku239.
16. Di Cicco M., Alicandro G., Claut L. et al. Efficacy and tolerability of a new nasal spray formulation containing hyaluronate and tobramycin in cystic fibrosis patients with bacterial rhinosinusitis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 455–460. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.02.006.
17. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 209–217. DOI: 10.2147/DDDT.S54064.

Поступила 19.05.19

References

1. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Afanas'eva M.V. et al. [An improvement in respiratory care for patients with cystic fibrosis]. *Poliklinika.* 2019; 1 (2): 34–40 (in Russian).
2. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.

Received May 19, 2019

Новые возможности диагностики туберкулеза в пульмонологическом отделении стационара

Е.А.Бородулина, Б.Е.Бородулин, А.Т.Инькова, Е.С.Вдоушкина, Л.В.Поваляева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Информация об авторах

Бородулина Елена Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Scopus Author ID: 7801342837; <http://orcid.org/0000-0002-3063-1538>; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

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

Инькова Анастасия Тимуровна — клинический ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: doc.inkova@gmail.com

Вдоушкина Елизавета Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 312-55-57; e-mail: chumanovaliza@mail.ru

Поваляева Людмила Викторовна — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 312-55-18; e-mail: povalyaeva18@rambler.ru

Резюме

Целью исследования явилось определение новых возможностей диагностики туберкулеза (ТБ) в пульмонологическом отделении стационара. **Материалы и методы.** Изучены случаи ТБ ($n = 49$), выявленные в пульмонологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4» (ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4»), рассчитанном на 150 коек. У 69,4 % больных отмечена сочетанная патология — вирус иммунодефицита человека и ТБ. Всем больным при поступлении в стационар проводился диагностический минимум — выяснялись наличие контакта с больными ТБ, перенесенный ТБ в анамнезе, отягощенная наследственность, проводились обзорная рентгенография в прямой и боковой проекциях, лабораторная диагностика. Для выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) использовались мокрота и бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ), полученная при проведении бронхоскопии. Проводились микроскопия по Цилю–Нильсену, молекулярно-генетические методы (МГМ) *GeneXpert* MTB / RIF, посев на стандартные плотные и жидкие среды (ВАСТЕС MGIT). Для изучения эффективности лабораторных методов и их сравнения в анализ включались только случаи ТБ, подтвержденные при обнаружении МБТ. **Результаты.** При выполнении стандартного диагностического минимума при подозрении на ТБ у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4», показано, что целенаправленный опрос, сбор анамнеза являлись информативными на момент поступления пациента только в 4 % случаев. При бактериоскопии мокроты на наличие бацилл Коха (БК) положительные результаты (БК+) выявлены в 12 (27,3 %) случаях. Бронхоскопия с анализом БАЛЖ выполнена у 18 (36,7 %) больных, из них БК+ обнаружены в 52 (5 %) случаях. МБТ при МГМ выявлены у 49 (100 %) пациентов, подтверждены ростом МБТ на жидких средах (ВАСТЕС MGIT) у 48 (97,9 %). Диагностика ТБ с помощью *GeneXpert* в случаях отрицательного результата микроскопии мокроты на МБТ в течение первых 3 суток обследования проводилась в среднем в течение $10,4 \pm 5,3$ суток. **Заключение.** Показана высокая диагностическая значимость методики *GeneXpert* при диагностике ТБ, при этом сопоставимый по эффективности с ВАСТЕС результат превосшел таковой при проведении стандартной микроскопии по скорости и чувствительности. Установлено, что эффективность диагностики ТБ в общей лечебной сети в случае отрицательной бактериоскопии при применении МГМ повышается, что позволяет рекомендовать его использование для проведения диагностического минимума при обследовании пациентов с высокой степенью подозрения на ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, микроскопия, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, молекулярно-генетический метод, ВАСТЕС MGIT, *GeneXpert* MTB / RIF.

Для цитирования: Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Инькова А.Т., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В. Новые возможности диагностики туберкулеза в пульмонологическом отделении стационара. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 321–326. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-321-326

New possibilities to diagnose pulmonary tuberculosis at a pulmonology inpatient department

Elena A. Borodulina, Boris E. Borodulin, Anastasiya T. In'kova, Elizaveta S. Vdoushkina, Lyudmila V. Povalyayeva

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

Author information

Elena A. Borodulina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Scopus Author ID: 7801342837; <http://orcid.org/0000-0002-3063-1538>; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Boris E. Borodulin, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Anastasiya T. In'kova, Resident Physician, Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: doc.inkova@gmail.com

Elizaveta S. Vdoushkina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 312-55-57; e-mail: chumanovaliza@mail.ru

Lyudmila V. Povalyayeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 312-55-18; e-mail: povalyaeva18@rambler.ru

Abstract

The aim of the study was to investigate new methods for pulmonary tuberculosis (TB) detection at a pulmonology inpatient department. **Methods.** Pulmonary TB cases ($n = 49$) newly diagnosed at a pulmonology department of a hospital were involved in the study; among them, 69.4% of patients were infected with human immunodeficiency virus (HIV). All patients were asked if he/she had previously contacted with other TB patients, and if he/she was diagnosed with TB previously. The patients were also about family history. Posteroanterior and lateral chest X-ray and laboratory analyses were performed in all patients. *Mycobacteria tuberculosis* (MBT) were searched using smear microscopy, GeneXpert MTB/RIF molecular method and culturing (BACTEC MGIT) of sputum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) obtained during bronchoscopy. Patients with positive results only were included in the analysis in order to investigate and to compare diagnostic value of the methods. **Results.** Questioning patients at admission was useful to diagnose TB in 4% of patients. Sputum smears were positive in 12 patients (27.3%). BALF was obtained in 18 patients (36.7%); among them, MBT was identified in 52 (5%). Molecular testing was positive in all 49 patients (100%); among them, BACTEC MGIT culturing yielded MBT in 48 patients (97.9%). In patients with negative sputum smears during the first 3 days after admission, GeneXpert required 10.4 ± 5.3 days. **Conclusion.** GeneXpert method was highly useful to diagnose TB and was comparable with BACTEC. Routine sputum and BALF smear microscopy was significantly less rapid and less sensitive method. The diagnostic accuracy could be increased with the use of molecular methods in patients with negative sputum smears obtained at a general hospital. Therefore, molecular methods could be used in patients highly suspected for TB.

Key words: tuberculosis, mycobacterium tuberculosis, microscopy, BAL, molecular genetic methods, BACTEC MGIT, GeneXpert MTB/RIF.

For citation: Borodulina E.A., Borodulin B.E., In'kova A.T., Vdoushkina E.S., Povalyayeva L.V. New possibilities to diagnose pulmonary tuberculosis at a pulmonology in patient department. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 321–326. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-321-326

Несмотря на устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом (ТБ), ситуация по нему в Российской Федерации расценивается как весьма напряженная [1]. Выявление ТБ в первичном звене здравоохранения является важной задачей [2, 3]. Своевременное выявление больных ТБ рассматривается определяющим фактором как в выздоровлении пациента, так и эпидемиологической обстановки по ТБ в целом¹ [4]. Обнаружение микобактерий ТБ (МБТ) имеет решающее значение не только для диагностики ТБ, оно чрезвычайно важно при прогнозировании течения процесса, выборе рациональной схемы лечения и правильной оценке его эффективности [5, 6]. Надежным способом подтверждения диагноза «туберкулез легких» (ТЛ) является обнаружение *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте или бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) пациента² [7]. Однако при такой видимой простоте диагностики от начала госпитализации до постановки диагноза очень часто проходит > 7 дней [8, 9]. Средние сроки диагностики ТБ в общей лечебной сети составляют 1,5–2 мес. [2, 3]. Наиболее часто с проблемой диагностики ТБ сталкивается врач-пульмонолог стационарного отделения [3, 10].

При более чем 100-летнем мировом фтизиатрическом опыте доказано, что «золотым стандартом» диагностики ТБ является классическое сочетание микроскопического и культурального методов исследования МБТ, которые остаются актуальными и в настоящее время, несмотря на появление большого числа альтернативных методов¹ [11]. Бактериоскопическое исследование является доступным, быстрым и дешевым методом выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) [11, 12]. Однако пределы метода, даже при использовании самой совершенной микроскопической техники, в т. ч. люминесцентной, позволяют обнаружить КУМ при содержании их $\geq 10\,000$ микробных тел в 1 мл материала. Такое количество МБТ содержит-

ся в мокроте только у пациентов с распространенными, прогрессирующими формами туберкулезного процесса [6]. При незначительной выраженности туберкулезного процесса в легких обнаружить возбудитель при бактериоскопии мазка из мокроты удается только у 34 % пациентов даже после многократных повторных исследований [13]. К недостаткам бактериоскопического метода относятся отрицательные результаты в случае, если у пациентов количество выделяемых ими МБТ ниже чувствительности микроскопического исследования или бактериовыделение отсутствует; микроскопическое обнаружение КУМ не позволяет не только дифференцировать микобактерии комплекса *M. tuberculosis* (возбудитель ТБ) от нетуберкулезных (атипичных) микобактерий — возбудителей микобактериозов, но и определить жизнеспособность МБТ [13].

В настоящее время широкое распространение получают молекулярно-генетические методы (МГМ) выявления в диагностическом материале специфических фрагментов цепи ДНК МБТ. Часто используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), в основе которого лежит многократное увеличение числа копий специфического участка ДНК (т. н. направленная амплификация ДНК) [13–15]. Недостатками этого метода являются невозможность определения степени жизнеспособности выявляемых микобактерий, высокая стоимость метода, наличие высококвалифицированного персонала, хорошо оснащенных лабораторий с соблюдением требований геномной инженерии, бесперебойной доставки высококачественных дорогостоящих расходных материалов, возможность получения ложноположительных результатов, обусловленных как техническими погрешностями, так и особенностями самого метода [13–15]. В настоящее время ПЦР-диагностика МБТ используется в практике диагностических лабораторий противотуберкулезных учреждений как дополнительный экспресс-метод для получения ори-

¹ Бадлеева М.В., Басаева А.Г., Дементьева К.Н. Методы выявления микобактерий и диагностика туберкулеза. В кн.: Научные исследования и современное образование: материалы Международной научно-практической конференции. Чебоксары: Центр научного сотрудничества «Интерактив плюс»; 2017: 33–35.

² Перельман М.И., Богадельникова И.В. Фтизиатрия: учебник. Изд-е 4-е, переработ. и допол. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

ентировочных результатов при обязательном параллельном применении классических микробиологических методов диагностики ТБ [14, 16]. В последние годы возросло число случаев применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) для диагностики ТБ и оценки активности процесса, дифференциальной диагностики ТБ, поствакцинальной и инфекционной аллергии. Вместе с тем продолжается изучение диагностической значимости Диаскинтеста у наиболее сложных пациентов с ТБ и иммунодефицитными состояниями [17–20].

Целью исследования явилось определение новых возможностей диагностики ТБ в пульмонологическом отделении стационара.

Материалы и методы

Исследование проводилось в пульмонологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4» (ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4») в 2017 г. При поступлении на стационарное лечение всем пациентам с подозрением на ТБ проводилась консультация фтизиатра с обязательным выполнением стандартного обследования (диагностический минимум). При опросе выяснялось наличие контакта с больным ТБ, перенесенный ТБ в анамнезе, отягощенная наследственность. При поступлении на этапе приемного отделения всем проводилась обзорная рентгенография в прямой и боковой проекциях, анализ мокроты на МБТ методом микроскопии по Цилю–Нильсену. В течение первых 2 суток 3-кратно проводилась микроскопия мокроты по Цилю–Нильсену с обязательным взятием утренней порции мокроты. В течение первых 3 дней пребывания в стационаре проводились забор БАЛЖ при бронхоскопии, анализ полученной БАЛЖ методами микроскопии по Цилю–Нильсену. Диагностический материал направлялся на МГМ *GeneXpert* МТВ / RIF и посев на стандартные плотные и жидкие среды (ВАСТЕС MGIT) в лабораторию противотуберкулезной службы. В анализ включены только случаи ТБ с подтвержденным положительным анализом на МБТ. Представление данных проводилось с учетом общепринятых рекомендаций [21].

Результаты и обсуждение

С января по август 2017 г. у госпитализированных в пульмонологическое отделение ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4» больных ($n = 850$) выполнялся диагностический минимум обследования на ТБ. Из 167 (19,6 %) пациентов с подозрением на ТЛ 49 (29,3 %) переведены в противотуберкулезный диспансер с диагнозом ТБ, подтвержденный обнаружением МБТ.

Средний возраст больных ТЛ ($n = 49$: 36 (73,5 %) мужчин, 13 (26,5 %) женщин; соотношение 3 : 1) составил $35,0 \pm 5,2$ года (18 лет – 64 года; возраст

70 % больных – 25–39 лет). При опросе контакт с больным ТЛ установлен только в 2 (4 %) случаях.

По данным рентгенологического обследования в 31 (63,3 %) случае выявлены инфильтраты в верхнедолевых сегментах, по описанию характерные для туберкулезного поражения, неомогенные, с нечеткими контурами, с дорожкой к корню легкого; в 13 (26,5 %) случаях обнаружен плевральный выпот, из них односторонний изолированный плеврит – у 8 (61,5 %) больных, в остальных случаях – в сочетании с очаговыми и малыми инфильтративными изменениями в легких на стороне поражения, в 7 (14,2 %) случаях – двусторонняя диссеминация, в 1 – двусторонняя мелкоочаговая диссеминация по всем легочным полям, еще в 1 случае – полиморфизм теней с наличием деструкции и смещением органов средостения на пораженную сторону.

У 34 (69,4 %) лиц с подозрением на ТБ в пробах выявлена инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), из них 20 (58,8 %) состояли на учете в СПИД-центре в течение 3–5 лет; впервые ВИЧ-инфекция выявлена в стационаре в 14 (41,2 %) случаях. У 9 (45 %) пациентов с установленным ранее диагнозом ВИЧ и состоящих на учете в СПИД-центре проводилась антиретровирусная терапия.

По результатам анализа мокроты методом микроскопии по Цилю–Нильсену положительный результат анализа на бациллы Коха (БК⁺) установлен в 12 (24,5 %) случаях. По результатам бактериоскопии пациенты с БК⁺ ($n = 11$) были переведены в противотуберкулезный диспансер; 1 пациент скончался в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), причиной смерти явилась тяжесть состояния, перевод в профильное учреждение был невозможен.

У 1 (8,3 %) больного с БК⁺ диагностирован фиброзно-кавернозный ТБ, у 1 (8,3 %) – диссеминированный ТБ (ДТ); в 9 (75,1 %) случаях выявлен инфильтративный ТБ (ИТ) в стадии распада.

Пациентам с отрицательным анализом по микроскопии (БК⁻), но с подозрением на ТБ назначена бронхоскопия со взятием БАЛЖ для поиска МБТ. Бронхоскопия проведена у 18 (36,7 %) больных, у всех забрана БАЛЖ для анализа на БК, часть пациентов ($n = 21$) от обследования отказались. По результатам анализа БАЛЖ методом бактериоскопии БК⁺ обнаружены у 5 (25 %) обследованных. Среди пациентов с БК⁺ выявлено 4 (80 %) случая ИТ и 1 (20 %) случай плеврита туберкулезной этиологии с диагностированным сопутствующим туберкулезом бронхов. Срок установления диагноза для этих пациентов составил 11,6 койко-дней. В профильное противотуберкулезное отделение были переведены 4 пациента с подтвержденным диагнозом ТЛ по данным анализа БАЛЖ, 1 пациент с ИТ умер в ОРИТ, у него была также ВИЧ-инфекция IVB стадии, перевод его в профильное учреждение был невозможен в связи с тяжестью состояния. У пациентов с изолированным плевритом ($n = 8$) плевральная жидкость исследовалась методами микроскопии по Цилю–Нильсену, все результаты были отрицательными.

Таблица
Диагностика туберкулеза, проведенная
в условиях стационара; n (%)

Table
Diagnosis of pulmonary tuberculosis at a hospital; n (%)

Параметр	Факт проведения	Положительный результат
Микроскопия по Цилю–Нильсену:		
• мокроты	49 (100)	12 (24,5)
• БАЛЖ	18 (36,7)	5 (27,7)
GeneXpert MTB / RIF	49 (100)	49 (100)
ВАСТЕС MGIT	49 (100)	48 (97,9)

Примечание: БАЛЖ – бронхоальвеолярная жидкость.

Весь диагностический материал (мокрота, БАЛЖ, плевральная жидкость), в т. ч. полученный от 22 (25 %) пациентов с БК⁺ по данным бактериоскопии и БАЛЖ, направлялись в лабораторию противотуберкулезного диспансера на диагностику с помощью МГМ *GeneXpert* MTB / RIF. В 100 % случаев результаты *GeneXpert* MTB / RIF оказались положительными. Средний срок получения результата от момента поступления составил 12,9 суток.

В условиях противотуберкулезного диспансера у всех больных проведен посев диагностического материала (мокрота, БАЛЖ, плевральная жидкость) на жидкие среды (ВАСТЕС MGIT), по истечении 2 нед. рост МБТ в получен 48 (97,9 %) случаях. За это время в ОРИТ умер еще 1 пациент с диагнозом ДТ, перевод которого в профильное учреждение был невозможен из-за отрицательного анализа на МБТ методом скопии, тяжелого состояния и развившейся дыхательной недостаточности (по результатам патологоанатомического обследования у него диагностирован милиарный ТБ) (см. таблицу).

По результатам обследования установлены следующие диагнозы: ИТ – 31 (63,3 %), ДТ – 13 (26,5 %), экссудативный плеврит туберкулезной этиологии – 3 (6,1 %) случая, по 1 (2 %) случаю милиарного и фиброзно-кавернозного ТБ (см. рисунок).

На лечение в специализированное противотуберкулезное учреждение направлены 46 (93,9 %) пациентов, 3 (6,1 %) скончались в ОРИТ.

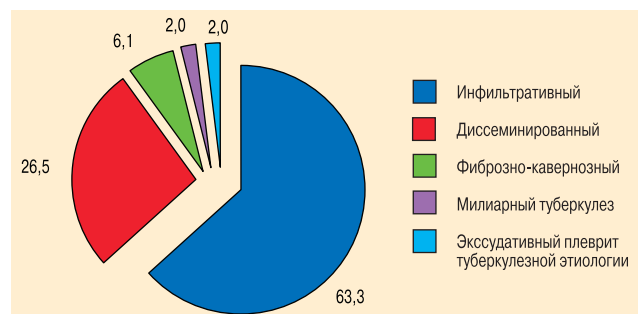


Рисунок. Клинические формы туберкулеза, выявленные в пульмонологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4», %

Примечание: ИТ – инфильтративный, ДТ – диссеминированный, ФКТ – фиброзно-кавернозный, МТ – милиарный туберкулез; ЭП – экссудативный плеврит туберкулезной этиологии.

Figure. Clinical course of pulmonary tuberculosis cases newly diagnosed at a pulmonology department of a general hospital, %

Средний срок пребывания в стационаре от поступления до установления диагноза ТЛ и перевода в противотуберкулезный стационар составил $10,4 \pm 5,3$ дня.

Заключение

На момент поступления пациентов в пульмонологическое отделение ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4» при целенаправленном опросе и сборе анамнеза предшествующий контакт с больным ТБ выявлен только в 4 % случаев. МБТ при бактериоскопии выявлены в течение 3 дней только в 24,5 % случаев при использовании методики *GeneXpert* MTB / RIF с подтверждением положительного результата посевом диагностического материала на жидкие среды (ВАСТЕС MGIT) с отрицательным анализом бактериоскопии в течение 2 нед. от начала госпитализации.

По результатам исследования продемонстрировано, что для повышения эффективности диагностики ТБ в диагностический минимум можно рекомендовать МГМ. Внедрение МГМ *GeneXpert* MTB / RIF в обязательный диагностический минимум на этапе приемного отделения стационара для обследования лиц с подозрением на ТБ, поступающих в пульмонологическое отделение, позволит сократить сроки выявления заболевания и своевременно начать лечение.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Благодарность

Авторы выражают благодарность главному врачу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4» Н.Н.Виктор.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Transparency in research

This study was not sponsored. The authors are fully responsible for preparing the final version of the manuscript for publication.

Declaration of financial and other interactions

All authors participated in development of the concept and the design of the study and in writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all the authors. The authors did not receive fee for the research.

Acknowledgements

The authors thank N.N. Viktor, Hospital Chief Executive Officer of Samara City Hospital No.4.

Литература

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность

- туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (6): 9–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.
2. Павлушин А.В., Шарафутдинова М.А., Борисова С.Б. и др. Причины несвоевременного выявления и ошибки диагностики туберкулеза органов дыхания в общей лечебной сети. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2015; (2): 63–64.
 3. Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Бородулина Э.В. и др. Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10 (1): 89–93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93.
 4. Поваляева Л.В., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Еремеев А.Е. Впервые выявленный туберкулез легких и способ его выявления. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 88 (5): 113–114.
 5. Севастьянова Э.В., Пузанов В.А., Смирнова Т.Г. и др. Оценка комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов исследований для диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (1): 35–41.
 6. Залуцкая О. М., Сагальчик Е.Р., Суркова Л.К. Руководство по лабораторной диагностике туберкулеза. Минск: 2013.
 7. Серегина В.А., Будрицкий А.М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016; 15 (4): 7–17.
 8. Бородулина Э.В., Суслин С.А. Совершенствование организации диагностики туберкулеза в практике участкового терапевта. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2017; (4): 16–21.
 9. Гуревич Л.Г., Скрыгина Е.М., Залуцкая О.М. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 91 (1): 14–19.
 10. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. и др. Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких Диаскинтестом®. *Пульмонология*. 2010; (3): 89–91.
 11. Родионова Ю.Д., Гуськова О.А., Лямин А.В. и др. Оценка влияния условий хранения мокроты на витальные свойства микобактерий туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (1): 42–46. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-42-46.
 12. Корещкая Н.М., Наркевич А.Н. Биологические свойства возбудителя у больных туберкулезом легких при различных путях выявления заболевания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 158 (7): 78–81.
 13. Разнатовская Е. Н., Ясинский Р. Н., Конакова О. В. и др. [Актуальность использования GenoType MTBDRplus для ранней диагностики мультирезистентных форм туберкулеза]. *Запорожский медицинский журнал*. 2017; (2): 210–216. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95741 (на украинском).
 14. Ерохин В.В., Черноусова Л.Н. Значение молекулярно-генетических исследований в модернизации фтизиатрии. *Фтизиатрия и пульмонология*. 2011; (2): 52–53.
 15. Mansfeld M., Skrahina A., Shepherd L. et al. Major differences in organization and availability of health care and medicines for HIV/TB coinfecting patients across Europe. *HIV Med*. 2015; 16 (9) 544–552. DOI: 10.1111/hiv.12256.
 16. Бородулина Е., Уханова С., Ревина О., Пронина Е. Участковый врач-фтизиатр в условиях мегаполиса XXI века. *Врач*. 2016; (11): 25–27.
 17. Слогодская Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю. и др. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20 (4): 207–213. DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-4-207-213.
 18. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D. et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J*. 2013; 42 (Suppl. 57): P1995.
 19. Аксенова В.А., Барышников Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру*. 2012; 8 (76): 27–29.
 20. Слогодская Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П. и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ инфекцией. *Пульмонология*. 2011; (1): 60–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64.
 21. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина; 2011.

Поступила 23.01.18

References

1. Vasil'eva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. [Incidence, mortality and prevalence as indicators of the tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (6): 9–21. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21 (in Russian).
2. Pavlunin A.V., Sharafutdinova M.A., Borisova S.B. et al. [Causes of late diagnosis and misdiagnosis of pulmonary tuberculosis at general healthcare]. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolovaniya*. 2015; (2): 63–64 (in Russian).
3. Borodulina E.A., Povalyaeva L.V., Borodulina E.V. et al. [Tuberculosis diagnosis in respiratory medicine]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2017; 10 (1): 89–93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93 (in Russian).
4. Povalyaeva L.V., Borodulina E.A., Borodulin B.E., Eremeev A.E. [Newly diagnosed pulmonary tuberculosis and diagnostic methods]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011; 88 (5): 113–114 (in Russian).
5. Sevast'yanova E.V., Puzanov V.A., Smirnova T.G. et al. [Evaluation of microbiological and molecular methods to detect tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; (1): 35–41 (in Russian).
6. Zalutskaya O. M., Sagal'chik E.R., Surkova L.K. [A Handbook for Diagnosis of Tuberculosis]. Minsk: 2013 (in Russian).
7. Seragina V.A., Budritskiy A.M. [Current possibilities for diagnosis of pulmonary tuberculosis]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 15 (4): 7–17 (in Russian).
8. Borodulina E.V., Suslin S.A. [An improvement of tuberculosis detection in general physician's practice]. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 2017; (4): 16–21 (in Russian).

9. Gurevich G.L., Skryagina E.M., Zalutskaya O.M. [Diagnosis and differential diagnosis of pulmonary tuberculosis at different levels of medical care]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (1): 14–19 (in Russian).
10. Borodulina E.A., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. et al. [Differential diagnosis of community-acquired pneumonia and tuberculous bronchopneumonia]. *Pul'monologiya*. 2010; (3): 89–91 (in Russian).
11. Rodionova Yu.D., Gussyakova O.A., Lyamin A.V. et al. [An impact of sputum storage conditions on vital properties of Mycobacteria tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (1): 42–46. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-42-46 (in Russian).
12. Koretskaya N.M., Narkevich A.N. [Biological properties of pulmonary tuberculosis pathogen in different diagnostic pathways]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 158 (7): 78–81 (in Russian).
13. Raznatovska O.M., Yasinskyi R.M., Konakova O.V. et al. [Use of the GenoType MTBDRplus test for early diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; (2): 210–216. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95741 (in Ukrainian).
14. Erokhin V.V., Chernousova L.N. [A role of molecular methods for updating phthisiology]. *Fitiziatrya i pul'monologiya*. 2011; (2): 52–53 (in Russian).
15. Mansfeld M., Skrahina A., Shepherd L. et al. Major differences in organization and availability of health care and medicines for HIV/TB coinfecting patients across Europe. *HIV Med*. 2015; 16 (9) 544–552. DOI: 10.1111/hiv.12256.
16. Borodulina E., Ukhanova S., Revina O., Pronina E. [A general practitioner at a megapolis in the 21st century]. *Vrach*. 2016; (11): 25–27 (in Russian).
17. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu. et al. [Formation of risk groups for tuberculosis disease in various immunological methods of the examination of children population]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2017; 20 (4): 207–213. DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-4-207-213 (in Russian).
18. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D. et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J*. 2013; 42 (Suppl. 57): P1995.
19. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dolzhenko E.N., Kudlay D.A. [Current issues of screening for tuberculosis in children]. *Doktor.Ru*. 2012; 8 (76): 27–29 (in Russian).
20. Slogotskaya L.I., Litvinov V.I., Seltsovsky P.P. et al. [A skin test with recombinant allergen of Mycobacterium tuberculosis (Diaskintest®) to detect tuberculosis in HIV-infected patients]. *Pul'monologiya*. 2011; (1): 60–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-60-64 (in Russian).
21. Mamaev A.N., Kudlay D.A. [Data Imaging in Presentations, Reports and Investigations]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011 (in Russian).

Received January 23, 2018

Рекомендации по оказанию медицинской помощи при отказе от табакокурения пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и бронхообструктивными нарушениями

Г.М.Сахарова^{1,2}, Н.С.Антонов^{1,2}, Ю.В.Михайлова¹, М.Ю.Передельская³

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы: 123182, Москва, ул. Пехотная, 3

Информация об авторах

Сахарова Галина Михайловна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com

Антонов Николай Сергеевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com

Михайлова Юлия Васильевна — д. м. н., профессор, первый заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 619-00-70; e-mail: mail@mednet.ru

Передельская Марина Юрьевна — врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (926) 248-40-73; e-mail: concy1984@gmail.com

Резюме

Заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в Российской Федерации (РФ) в последние десятилетия неуклонно растет, увеличивается общая заболеваемость всего населения, соответственно ежегодно возрастают и затраты здравоохранения на лечение. Основным фактором риска развития ХОБЛ является табакокурение (ТК). В связи с этим как для эффективного лечения ХОБЛ, так и для ее профилактики мотивирование курящих людей и оказание медицинской помощи при отказе от ТК является основным фактором борьбы с этим серьезным заболеванием. Уже при небольшом стаже ТК у курильщиков развивается бронхиальная гиперреактивность (БГР), а при более длительном ТК — ХОБЛ. У > 20 % «здоровых» курильщиков, обращающихся за медицинской помощью при отказе от ТК, выявляется недиагностированная ХОБЛ легкой и средней степени тяжести. БГР при прекращении ТК усиливается, что необходимо учитывать и в период отказа от ТК включать в план лечения пациентов длительно действующие бронхолитические препараты. Таким образом, для эффективного лечения ХОБЛ у курящего пациента необходимо формировать индивидуальный план лечения, включающий отказ от ТК с учетом степени никотиновой зависимости и мотивации к отказу от ТК, а также назначение интенсивной бронхолитической терапии или усиление ранее назначенной терапии с целью профилактики обострения БГР. Отказ от ТК является самым эффективным вмешательством, оказывающим большое влияние на замедление прогрессирования ХОБЛ.

Ключевые слова: эпидемиология хронической обструктивной болезни легких, бронхиальная гиперреактивность, лечение хронической обструктивной болезни легких, отказ от курения, лечение никотиновой зависимости, бронхолитическая терапия.

Для цитирования: Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Михайлова Ю.В., Передельская М.Ю. Рекомендации по оказанию медицинской помощи при отказе от табакокурения пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и бронхообструктивными нарушениями. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 327–333. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-327-333

Guideline on medical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease and other lung obstructive diseases during tobacco smoking withdrawal

Galina M. Sakharova^{1,2}, Nikolay S. Antonov^{1,2}, Yuliya V. Mikhaylova¹, Marina Yu. Peredel'skaya³

- 1 – Federal Central Research Institute of Organisation and Informatisation of Healthcare: ul. Dobrolyubova 11, Moscow, 127254, Russia;
- 2 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia;
- 3 – Moscow City Teaching Hospital No.52; Moscow Healthcare Department: ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia

Author information

Galina M. Sakharova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher Federal Central Research Institute of Tuberculosis; Chief Researcher, Federal Central Research Institute of Organisation and Informatisation of Healthcare; tel.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com

Nikolay S. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher Federal Central Research Institute of Tuberculosis; Chief Researcher, Federal Central Research Institute of Organisation and Informatisation of Healthcare; tel.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com

Yuliya V. Mikhaylova, Doctor of Medicine, Professor, First Deputy Director, Federal Central Research Institute of Organisation and Informatisation of Healthcare; tel.: (495) 619-00-70; e-mail: mail@mednet.ru

Marina Yu. Peredel'skaya, pulmonologist, Moscow City Teaching Hospital No. 52; Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 248-40-73; e-mail: concy1984@gmail.com

Abstract

Morbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is consistently increasing last decades in Russian Federation. Similarly, the total morbidity is also increasing together with annual healthcare costs. The main risk factor of COPD is tobacco smoking. Therefore, the encouragement of smokers to quit smoking and medical care for nicotine withdrawal should be considered as main factors to control COPD morbidity. Bronchial hyper-reactivity could occur early in smokers and COPD could develop in smokers with longer smoking history. Mild to moderate COPD is diagnosed in > 20% of smokers seeking medical aid for nicotine withdrawal. Typically, bronchial hyperreactivity becomes worse after quitting the smoking. This should be considered by a physician and long-acting bronchodilators should be used during nicotine withdrawal. Therefore, an individual plan is necessary for every smoking patient with COPD including quitting the smoking with consideration the severity of nicotine dependence and motivation to quit smoking. The individual plan should also include initiation or optimisation of bronchodilator therapy to prevent worsening of bronchial hyper-reactivity. Quitting the smoking is the most effective intervention to slow COPD progression.

Key words: epidemiology, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial hyperreactivity, treatment, quitting the smoking, nicotine dependence, bronchodilator therapy.

For citation: Sakharova G.M., Antonov N.S., Mikhaylova Yu.V., Peredel'skaya M.Yu. Guideline on medical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease and other lung obstructive diseases during tobacco smoking withdrawal. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 327–333 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-327-333

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной социальной проблемой во всех странах. Это связано с ранней инвалидизацией и преждевременной смертью пациентов, страдающих ХОБЛ. В 2012 г. установлено 3 млн летальных исходов от ХОБЛ, что составило 6 % смертей в мире [1]. В настоящее время ХОБЛ занимает 4-е место в структуре общей смертности, но, если ситуация не изменится, то прогнозируется, что к 2020 г. она станет 3-й лидирующей причиной всех смертей в мире.

Эпидемиология и факторы риска хронической обструктивной болезни легких

В РФ ХОБЛ является также социально значимой болезнью. По данным национального репрезентативного исследования по изучению распространенности хронических респираторных заболеваний и факторов риска (ФР) Глобального альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (*Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* — GARD, 2012), при обследовании пациентов ($n > 7\,000$) из 12 регионов РФ выявлено, что распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 % [2]. По данным официальной медицинской статистики Министерства здравоохранения РФ заболеваемость ХОБЛ в последние 2 десятилетия неуклонно возрастает¹ [3]. На рис. 1 представлена заболеваемость ХОБЛ (число случаев заболеваний, зарегистрированных у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни, на 100 тыс. о населения РФ, 2005–2017).

Как видно из рис. 1, заболеваемость ХОБЛ на 100 тыс. населения РФ возросла в 1,5 раза — с 44,3 в 2005 г. до 66,0 — в 2017 г. Также в 2005–2017 гг. увеличилась и общая заболеваемость ХОБЛ (число случаев, зарегистрированных у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни, и первичных обра-

щений по поводу заболевания, выявленного в предыдущие годы) на 100 тыс. населения (рис. 2).

На рис. 2 продемонстрировано, что общая заболеваемость ХОБЛ в 2005–2010 гг. резко возросла и достигла максимального значения 569,2 на 100 тыс. населения. В 2010–2017 гг. этот рост замедлился, но показатели оставались на высоком уровне с максимальным значением 574,4 в 2016 г. По данным отчета

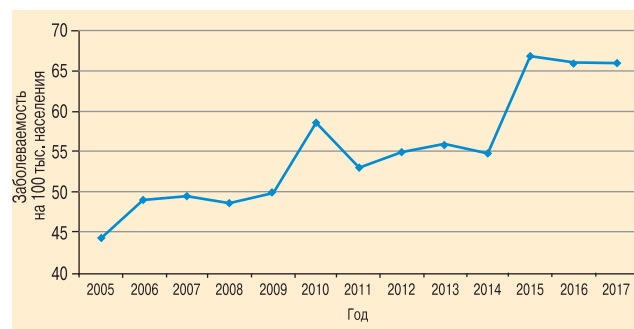


Рис. 1. Заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких на 100 тыс. населения Российской Федерации (2005–2017)
Figure 1. Morbidity of chronic obstructive pulmonary disease per 100,000 in Russian Federation in 2005 to 2017

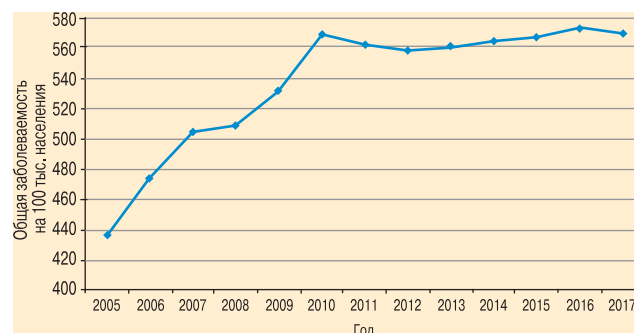


Рис. 2. Общая заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких на 100 тыс. всего населения Российской Федерации (2005–2017)
Figure 2. The total morbidity of chronic obstructive pulmonary disease per 100,000 in Russian Federation in 2005 to 2017

¹ Заболеваемость всего населения России в 2017 году: Статистические материалы. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy>

² Социально-экономическое бремя ХОБЛ в России: Пресс-релиз. Доступно на: <http://www.press-release.ru/branches/medicine/6d3db71db2d91/>

«Экономическое бремя респираторных заболеваний», в 2013 г. объем затрат на лечение ХОБЛ в РФ достиг 27 млрд руб., что на 434 млн руб. больше, чем в 2012 г.² [4]. За 2009–2013 гг. общая сумма израсходованных средств в РФ на лечение больных ХОБЛ увеличилась на 3,8 %. Продолжающийся рост заболеваемости ХОБЛ приведет к дальнейшему росту затрат здравоохранения на ХОБЛ. В связи с этим проблема снижения заболеваемости ХОБЛ является актуальной для РФ, что связано в первую очередь с усилением профилактики, направленной на снижение распространенности ФР развития ХОБЛ.

Основным ФР развития ХОБЛ является длительная экспозиция вредных газов и частиц, особенно в сочетании с индивидуальными факторами, включающими генетическую предрасположенность, наличие бронхиальной гиперреактивности (БГР) и недостаточное развитие легких в детстве [1]. К экспозиции вредными газами относятся табакокурение (ТК), а также вдыхание дыма, образующегося преимущественно в результате сгорания дров или топлива из биомассы [1]. Для РФ наиболее распространенным источником вредного газа является ТК, так же, как и во многих других европейских странах, где распространенность ХОБЛ напрямую коррелирует с распространенностью этой вредной привычки [3, 4]. Недоразвитие легких также часто связано с потреблением табака и может быть результатом пассивного ТК в детстве или курения матери во время беременности. Доказано, что ТК родителей в присутствии детей не только вызывает развитие респираторных симптомов, но и замедляет рост легких у детей [5]. Таким образом, ТК является ведущим ФР развития ХОБЛ. В связи с этим важным этапом профилактики и лечения ХОБЛ является вовлечение пациента в процесс отказа от ТК и оказание ему медицинской помощи [1]. Доказано, что чем раньше человек бросает курить, тем ниже у него риск развития ХОБЛ [6].

Особенности функционального состояния легких у курящих людей

При воздействии вредных веществ табачного дыма на бронхолегочную систему постепенно развиваются основные респираторные симптомы (кашель, выделение мокроты, одышка) и синдромы (БГР, бронхиальная обструкция). По данным научных исследований, проведенных специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, выявлено, что у курящих людей со стажем ТК ≥ 5 лет в 100 % случаев выявляется БГР с дальнейшим развитием бронхиальной обструкции [7, 8]. В процессе отказа от ТК развивается обострение этих синдромов, приводящее к усилению клинической симптоматики и затруднению дыхания, что может стать причиной возобновления ТК.

На рис. 3 продемонстрировано, что в течение первых 3 нед. прекращения ТК существенно снижаются

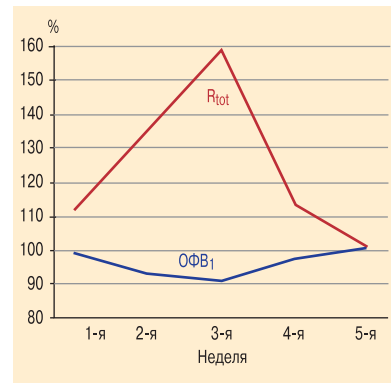


Рис. 3. Динамика параметров функции внешнего дыхания у курящих людей в течение 5 нед. после полного отказа от табакокурения
Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; OFV_1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.
Figure 3. Changes in lung function of smokers 5 weeks after complete quitting smoking

параметры функции внешнего дыхания (ФВД) – возрастает общее сопротивление бронхов (R_{tot}), снижается показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (OFV_1 , % долж.), что является подтверждением усиления БГР. Пациенты описывают данное состояние как ощущение затруднения дыхания и плохого отхождения мокроты, что в 25 % случаев становится причиной рецидива ТК. В связи с этим для профилактики обострения бронхолегочного нарушения, которое, в свою очередь, является профилактикой рецидива ТК, необходимо проводить лечение БГР в период отказа от ТК.

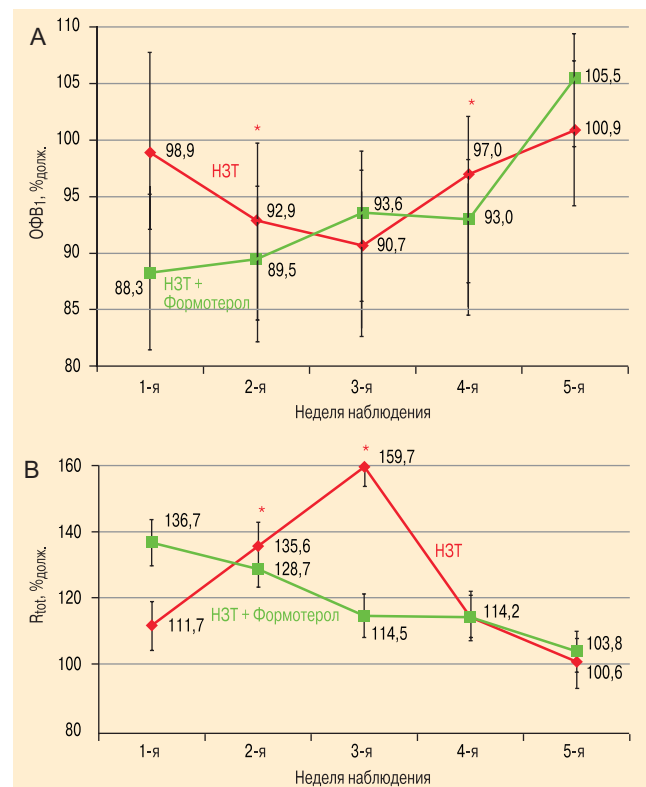


Рис. 4. Динамика показателей при отказе от табакокурения в 1-й (получающие только никотинзаместительную терапию (красная линия)) и 2-й (получающие никотинзаместительную терапию и длительно действующий β_2 -агонист (зеленая линия)) группах: А – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, В – общее сопротивление бронхов
Примечание: НЗТ – никотинзаместительная терапия; OFV_1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; R_{tot} – общее сопротивление бронхов; * – $p < 0,05$.

Figure 4. Changes in lung function parameters after nicotine withdrawal under nicotine replacing therapy (red line) vs nicotine replacing therapy plus long-acting β_2 -agonist (green line). A, the forced expiratory volume for 1 s; B, the total airway resistance; *, $p < 0,05$

В процессе данного исследования показано, что наиболее эффективными фармакологическими препаратами для профилактики и лечения БГР в процессе отказа от ТК являются длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) [7, 8]. На рис. 4 приведена динамика ОФВ₁ и R_{tot} в 2 группах пациентов, отказывающихся от ТК: 1-я — лица, получавшие никотинзаместительную терапию (НЗТ) и 2-я — НЗТ и формотерол (ДДБА 12-часового действия).

На рис. 4 продемонстрировано, что в группе пациентов, получающих только НЗТ, в течение 1-й недели отказа от ТК наблюдалось снижение ОФВ₁ и увеличение R_{tot}, которые достигли максимальных изменений к концу 2-й недели лечения. Тенденция к нормализации показателей наблюдалась, начиная с 3-й недели терапии, однако только через 4 нед. они достигали своих значений до начала лечения. В группе пациентов, дополнительно получающих бронхолитический препарат, усиления БГР после отказа от ТК не отмечено и с первых дней лечения наблюдалось улучшение показателей ФВД, которые ко 2-й неделе лечения достигали своих нормальных значений.

У 23 % пациентов, включенных в исследование и считающих себя здоровыми, выявлены клинические и спирометрические признаки ХОБЛ (табл. 1).

В табл. 1 показано, что у лиц без бронхолегочного диагноза в анамнезе выявлялись клинические и спирометрические симптомы, которые соответствовали ХОБЛ различной степени тяжести согласно классификации Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*) [1]. Необходимо отметить, что данную группу составили женщины (40 %) и мужчины (60 %) в возрасте 36–68 лет (медиана — 54 года) с длительным стажем ТК (медиана — 30 лет); из них у 17 % стаж ТК составил < 20 лет. Около 25 % больных, у которых выявлен комплекс клинических и спирометрических симптомов, соответствующих диагнозу ХОБЛ, были моложе 40 лет. Вероятно, что у пациентов моложе 40 лет и с относительно небольшим стажем ТК воздействие ФР ТК сочеталось с индивиду-

Таблица 1

Клинические и спирометрические показатели у «здоровых» курящих пациентов

Table 1

Clinical and spirometric parameters of healthy smokers

Показатель	Медиана	Диапазон
Возраст, годы	54	30–68
Стаж ТК, годы	30	11–50
ОФВ ₁ , % (постбронхолитический)	70	37–83
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ (постбронхолитическое)	0,64	0,37–0,68
Показатель, баллы:		
mMRC	1	1–2
CAT	11	7–12
Число обострений за 12 мес. до отказа от ТК	2	0–2

Примечание: ТК — табакокурение; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; mMRC (*modified Medical Research Council*) — шкала выраженности одышки; CAT (*COPD Assessment Test*) — оценочный тест по ХОБЛ.

Таблица 2

Динамика показателей теста по оценке качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при изменении базисной терапии хронической обструктивной болезни легких на фиксированную комбинацию индакатерол / гликопирроний; %

Table 2

Changes in quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease under the treatment with fixed combination indacaterol / glycopyrronium; %

Период	Ухудшение на ≥ 2 единицы	Без изменения	Улучшение на ≥ 2 единицы
Пациенты, ранее не получавшие базисную терапию (n = 521)			
Через 3 мес.	14,2	30,1	54,7
Через 12 мес.	16,3	22,3	61,5
Пациенты, ранее получавшие монотерапию ДДБА или ДДАХП (n = 634)			
Через 3 мес.	11,8	29,8	57,3
Через 12 мес.	13,6	21,5	65,0
Пациенты, ранее получавшие иГКС / ДДБА (n = 396)			
Через 3 мес.	9,8	19,7	69,7
Через 12 мес.	13,6	15,4	71,0
Пациенты, ранее получавшие тройную терапию ДДБА / иГКС + ДДАХП (n = 191)			
Через 3 мес.	22,0	27,7	47,6
Через 12 мес.	20,4	27,2	52,4

Примечание: ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП — длительно действующий М-холинолитический препарат; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

альными ФР, что привело к раннему развитию ХОБЛ.

Наличие БГР у больных ХОБЛ также подтверждено в других исследованиях. И.Н.Трофименко и соавт. показано, что при ХОБЛ наблюдается БГР, определяемая с помощью ингаляционного провокационного теста с метахолином, причем у большинства обследованных определялся средний и высокий уровень БГР [9]. Таким образом, при отказе от ТК у больных ХОБЛ следует также ожидать усиления БГР. В связи с этим для профилактики БГР на период отказа от ТК при впервые выявленных признаках ХОБЛ требуется назначение интенсивной бронхолитической терапии, а для лиц с установленным диагнозом ХОБЛ — усиление используемой терапии.

Н. Worth et al. опубликованы результаты наблюдательного исследования DACCORD (2017), проведенного в условиях реальной клинической практики в Германии [10]. В субанализ включены пациенты (n = 2 724), которым впервые назначалась или менялась базисная терапия ХОБЛ. При включении в исследование больные получали фиксированную комбинацию ДДБА и длительно действующего М-холинолитического препарата (ДДАХП) индакатерол / гликопирроний 110 / 50 мкг (Ультибро® Бризхалер® Новартис) 1 раз в сутки. При этом до включения в исследование пациенты могли не получать лечения, получать монотерапию ДДАХП или ДДБА, а также терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) / ДДБА или тройную свободную комбинацию иГКС / ДДБА + ДДАХП. Эффективность терапии при переходе на индакате-

рол / гликопирроний оценивалась по динамике общего значения согласно данным теста по оценке качества жизни при ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – САТ). Клинически значимым для пациента является изменение показателя САТ на ≥ 2 единицы. Результаты исследования приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при переключении на терапию индакатерол / гликопирроний 110 / 50 мкг в сутки клинически значимое улучшение показателя САТ наблюдается у ≥ 50 % больных ХОБЛ во всех группах предшествующей терапии. Это подтверждает значимую роль фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП индакатерол / гликопирроний в базисной терапии ХОБЛ, а также ее возможную эффективность при необходимости усиления бронходилатации, что требуется при отказе от ТК при ХОБЛ. По результатам субанализа сделан важный вывод о том, что у 65 % пациентов, ранее получавших монотерапию ДДБА или ДДАХП, при переходе на индакатерол / гликопирроний улучшение симптомов значительно превышало минимальную клинически значимую разницу показателя САТ ≥ 2 балла, причем в 57 % случаев это улучшение наступало уже через 3 мес. терапии.

Таким образом, при отказе от ТК для профилактики обострения бронхообструктивных нарушений целесообразно перевести больных ХОБЛ на терапию фиксированной комбинацией ДДБА / ДДАХП индакатерол / гликопирроний с целью усиления бронходилатационного эффекта. Лицам с впервые выявленными признаками ХОБЛ также необходимо назначение комбинации 2 бронходилататоров с первых дней отказа от ТК с последующей коррективной терапией после завершения лечения никотиновой зависимости. Кроме того, если при отказе от ТК у пациентов с БГР или бронхиальной обструкцией применение монотерапии ДДБА или ДДАХП оказывается неэффективным, следует также рассмотреть возможность перехода на фиксированную комбинацию ДДБА / ДДАХП (при отсутствии сопутствующей бронхиальной астмы).

Лечение синдромов зависимости от табака и отмены табака

При употреблении различных табачных изделий и электронных средств доставки никотина у их потребителей развивается никотиновая зависимость, классифицируемая по Международной классификации болезней 10-го пересмотра как синдром зависимости от табака или синдром отмены табака. В РФ утверждены клинические рекомендации по лечению синдрома зависимости от табака и синдрома отмены табака, в которых описаны принципы диагностики и лечения данных заболеваний [11, 12]. Продолжительность лечения составляет ≥ 6 мес. В течение указанного периода активность никотиновых рецепторов снижается, а вновь образованные рецепторы исчезают. Поскольку ТК приводит к развитию бронхолегочных нарушений, в клинических рекомендациях выделяется также синдром зависимости

от табака и синдром отмены табака с вредными последствиями применения табачных продуктов – бронхолегочными симптомами (кашель, выделение мокроты, одышка) и бронхолегочными синдромами (БГР, бронхиальная обструкция). Алгоритм лечения включает следующие этапы:

- мотивация пациента к отказу от ТК (оценка степени готовности пациента отказаться от ТК и проведение мотивационного консультирования при низкой мотивации);
- определение статуса ТК (определение степени никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема, индекса курения, содержания монооксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе);
- формирование плана лечения (выбор фармакологической терапии для лечения никотиновой зависимости и снижения проявления симптомов отмены, определение триггеров, связанных с желанием закурить, и формирование плана профилактики рецидива ТК);
- выявление бронхолегочных нарушений (выявление бронхолегочных симптомов и синдромов, выбор фармакологической терапии для лечения бронхолегочных нарушений и профилактики их обострения);
- формирование общего плана лечения и его выполнение.

В качестве фармакологической терапии никотиновой зависимости рекомендуется применение никотинсодержащих препаратов и частичных агонистов никотиновых рецепторов. Режим назначения препаратов формируется индивидуально в зависимости от степени никотиновой зависимости и уровня мотивации к отказу от ТК. Кроме того, рекомендуется применение анксиолитических препаратов для снижения проявления симптомов отмены, таких как тревожность, повышенная раздражительность. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет ≥ 3 мес.

В качестве фармакологической терапии БГР и бронхиальной обструкции рекомендуется назначение бронхолитической терапии. Терапия назначается индивидуально в зависимости от выраженности нарушения. Если у пациента выявляется БГР или обратимая бронхиальная обструкция, то предпочтительным является назначение ДДБА или блокаторов ДДАХП. При выраженной бронхиальной обструкции или при неэффективности применения монотерапии рекомендуется назначение фиксированной комбинации ДДБА и ДДАХП. У лиц с ранее выявленной ХОБЛ и получавших бронхолитическую терапию в виде монотерапии ДДБА или ДДАХП рекомендуется ее усиление за счет перевода на фиксированную комбинацию ДДБА / ДДАХП. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 1–3 мес. с последующей повторной оценкой функционального состояния легких и клинических симптомов с целью выявления бронхолегочных нарушений или ХОБЛ, требующих дальнейшего продолжения бронхолитической терапии. Приводится клинический пример.

Пациент К. 53 лет. Обратился за медицинской помощью по отказу от ТК. Статус курения следующий: стаж ТК — 40 лет, интенсивность курения — 40 сигарет в день, степень никотиновой зависимости (по тесту Фагерстрема) — 10, СО выдыхаемого воздуха — 31 ppm, желание бросить курить (по тесту Прохаска) — 8. На момент обращения диагноз ХОБЛ был поставлен 2 года назад, в течение 2 лет принимал тиотропия бромид в дозе 18 мкг 1 раз в сутки. Пациент отмечал, что несмотря на проводимое лечение, его самочувствие ухудшалось и респираторные симптомы нарастали, что явилось мотивацией к отказу от ТК.

На 1-м визите больной предъявлял жалобы на кашель, выделение мокроты, одышку при физической нагрузке, частые простудные заболевания. Обострения болезни наблюдались 3 раза в год, госпитализация не требовалась. Показатели ФВД (пост-бронхолитические): ОФВ₁ — 73 %, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 86 %, ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 0,68; показатель по шкале выраженности одышки (*modified Medical Research Council* — mMRC) — 1 балл, общая оценка по CAT — 12 баллов.

Диагноз: ХОБЛ средней тяжести (II степень по GOLD) с выраженными симптомами и частыми обострениями — фенотип D). Синдром отмены табака с очень высокой степенью никотиновой зависимости.

Назначенное лечение. Учитывая неэффективность получаемой терапии, а также необходимость усиления бронходилатации у больных ХОБЛ на период отказа от ТК, тиотропия бромид был заменен на фиксированную комбинацию индакатерол / гликопирроний 110 / 50 мкг 1 раз в сутки в течение 3 мес. В соответствии с Клиническими рекомендациями по синдрому зависимости от табака и синдрому отмены табака для лечения никотиновой зависимости, учитывая очень высокую ее степень, назначена НЗТ с отсроченным полным отказом от ТК по следующей схеме: в течение первых 2 нед. лечения пациент ежедневно отказывается от 2–3 сигарет, заменяя 1 сигарету на 2 впрыскивания из ротового никотинсодержащего спрея. Затем он полностью отказывается от курения сигарет и переходит на комбинированную НЗТ в течение 3 мес., включающую использование трансдермального пластыря в дозах 25 мг (1-й месяц), 15 мг (2-й месяц) и 10 мг (3-й месяц) с дополнительным использованием ротового спрея при усилении желания закурить. Дополнительно для снижения симптомов отмены (тревожность, раздражительность, повышенная возбудимость и другие проявления) назначен анксиолитический препарат фабомизол (Афобазол) в дозе 10 мг 3 раза в день в течение 3 мес.

Результаты лечения. После замены тиотропия бромида на комбинацию индакатерол / гликопирроний уже через 1 сутки пациент почувствовал улучшение дыхания, несмотря на продолжение ТК. Через 2 нед. проведено повторное исследование ФВД, по результатам которого показано существенное улучшение параметров — ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 0,68; ОФВ₁ — 84 %; ФЖЕЛ — 95 %. Несмотря на желание бросить курить, для окончательного отказа от сигарет из-за очень высокой степени никотиновой зависимости пациенту потребовалась интенсивная психологическая поддержка врача и полный отказ от ТК был осуществлен позже запланированного срока. В течение первых 3 нед. больному удалось снизить интенсивность курения на 20 сигарет в день, заменив их на использование ротового спрея. После этого он составил график отказа от сигарет в течение 5 дней (20, 16, 11, 7, 1 сигарета) с последующим переходом на использование трансдермального пластыря по назначенной схеме. Через 1 нед. после полного отказа от курения сигарет на фоне продолжения приема индакатерола / гликопиррония 110 / 50 мкг в сутки пациент отметил отхождение мокроты, после чего никаких проблем с дыханием он не испытывал. Через 5 мес. после отказа от ТК по результатам анализа функционального состояния легких и оценки симптомов получены следующие данные: ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 0,67, ОФВ₁ — 82 %, ФЖЕЛ — 88 %; mMRC — 0 баллов; CAT — 4 балла; обострений за период лечения не отмечено.

В течение 6 мес. после начала лечения пациентом субъективно отмечены следующие изменения:

- через 1 сутки — улучшение дыхания;
- через 24 дня — осознание возможности отказаться от ТК, значительное снижение желания курить сигареты;
- через 36 дней — появление других ощущений вкуса и запаха, осознание возможности полностью противостоять желанию курить;

- через 41 день — полное прекращение кашля, выделения мокроты и отсутствие проблем с дыханием;
- через 52 дня — появление ощущения «чистой» головы, улучшение настроения, прибавление энергии, более легкое переживание стрессов на работе;
- через 60 дней — нормализация артериального давления и пульса;
- через 3 мес. — пациент легко пешком поднялся на 4-й этаж.

Таким образом, лечение пациента К., включающее отказ от ТК и терапию бронхиальных нарушений, привело к существенному улучшению его состояния, что выразилось в улучшении показателей ФВД, уменьшении клинических симптомов ХОБЛ и появлении позитивных субъективных ощущений. Больному рекомендовано продолжение терапии индакатеролом / гликопирронием 110 / 50 мкг в сутки (по GOLD) под наблюдением врача-пульмонолога и контролем над параметрами ФВД.

Заключение

Для эффективного лечения ХОБЛ с целью профилактики нарастания БГР в период отказа от ТК у курящих больных необходимо формировать индивидуальный план лечения в соответствии с рекомендациями GOLD, включающий отказ от ТК с учетом степени никотиновой зависимости и мотивации к отказу от ТК, а также назначение интенсивной бронхолитической терапии или усиление ранее назначенной терапии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F. et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (10): 1114–1121. DOI: 10.1164/rccm.200506-859OC.
4. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (6): 662–671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
5. Children and Secondhand Smoke Exposure. Excerpts from the Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke. A Report of the Surgeon General. Department of Health and Human Services. 2007. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2006/pdfs/childrens-excerpt.pdf
6. Краснова Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2015; 137 (6): 11–16.

7. Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Андреева С.А. Гиперреактивность бронхов у курящих людей и ее коррекция с помощью Форадил во время отказа от курения. *Пульмонология*. 2006; (5): 49–55.
8. Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Клинические примеры применения Форадил во время отказа от курения. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (1, прил. «Пульмонология»): 30–34.
9. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Влияние бронходилататоров на бронхиальную гиперреактивность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2014; (7): 67–70. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/vliyaniye-bronhodilatorov-na-bronhialnuyu-giperreaktivnost-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>
10. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых: Клинические рекомендации. 2018. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/907>
11. 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.
- 2006; 173 (10): 1114–1121. DOI: 10.1164/rccm.200506-859OC.
4. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184 (6): 662–671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
5. Children and Secondhand Smoke Exposure. Excerpts from the Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke. A Report of the Surgeon General. Department of Health and Human Services. 2007. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2006/pdfs/childrens-excerpt.pdf
6. Krasnova Yu.N. [An impact of tobacco smoke on the respiratory system]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk). 2015; 137 (6): 11–16 (in Russian).
7. Chuchalin A.G., Antonov N.S., Sakharova G.M., Andreeva S.A. [Bronchial hyperreactivity in smokers and treatment with Foradyl during nicotine withdrawal]. *Pul'monologiya*. 2006; (5): 49–55 (in Russian).
8. Antonov N.S., Sakharova G.M. [Clinical cases of treatment with Foradyl during nicotine withdrawal]. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (1, прил. «Pul'monologiya»): 30–34 (in Russian).
9. Trofimenko I.N., Chernyak B.A. [An impact of bronchodilators on bronchil hyperreactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk). 2014; (7): 67–70 (in Russian).
10. Worth H., Buhl R., Crie C-P. et al. GOLD 2017 treatment pathways in 'real life': An analysis of the DACCORD observational study. *Respir. Med*. 2017; 131: 77–84. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.008.
11. A Rubricator of Clinical Guidelines of Ministry of Healthcare of Russian Federation. Nicotine dependence syndrome and nicotine withdrawal in adults: Clinical Guideline. 2018. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/907> (in Russian).
12. Chuchalin A.G., Sakharova G.M., Antonov N.S. et al. [Nicotine dependence syndrome and nicotine withdrawal in adults]. *Narkologiya*. 2018; 17 (3): 3–21 (in Russian).

Поступила 28.05.19

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F. et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*.

Received May 28, 2019

Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.Н.Авдеев^{1,2}, З.Р.Айсанов³, В.В.Архипов⁴, А.С.Белевский³, И.В.Лещенко⁵, С.И.Овчаренко¹, Е.И.Шмелев⁶, М.Миравитлс⁷

- 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 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;
- 7 – Университетская клиника Валь д'Эброн, Научно-исследовательский институт Валь д'Эброн (VHIR), Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Барселона, Испания

Информация об авторах

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; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Архипов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arhipov@gmx.us

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; <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfk@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Миравитлс Марк — доктор медицины, профессор Университетской клиники Валь д'Эброн, Научно-исследовательский институт Валь д'Эброн (VHIR), Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Барселона, Испания; <https://orcid.org/0000-0002-9850-9520>; e-mail: mmiravittles@vhebron.net

Резюме

Роль ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в современных клинических рекомендациях ограничена. Хотя оптимальное соотношение польза / риск и может быть достигнуто в специфических популяциях этих больных, однако в реальной клинической практике врачи зачастую не следуют клиническим рекомендациям и многие пациенты с ХОБЛ получают иГКС необоснованно. Наряду с отсутствием эффективности применение иГКС может быть связано с возможными рисками, которые могут превосходить потенциальную пользу от применения препаратов этого класса у больных ХОБЛ. Эти данные диктуют необходимость разработки простого и удобного алгоритма для врачей по отмене иГКС у пациентов, которым применение препаратов этого класса не показано. В настоящей статье анализируются исследования, посвященные эффективности и безопасности иГКС, а также доступные данные по отмене иГКС у пациентов с ХОБЛ. На основании актуальных данных международной группой экспертов разработан простой и удобный алгоритм по отмене иГКС у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды, отмена ингаляционных глюкокортикостероидов, бронходилататоры длительного действия, алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Миравитлс М. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 334–345. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-334-345

Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov³, Vladimir V. Arkhipov⁴, Andrey S. Belevskiy³, Igor V. Leshchenko⁵, Svetlana I. Ovcharenko⁶, Evgeniy I. Shmelev⁶, Marc Miravitts⁷

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

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

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

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

5 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

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

7 – University Hospital Vall d'Hebron/Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Federal State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of Russian Respiratory Society; Chief Pulmonologist, Moscow Healthcare Department; <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>; tel.: (343) 246-44-75; leshchenkoiv@yandex.ru

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); <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>; tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfik@mail.ru

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: ishmelev@mail.ru

Marc Miravitts, Doctor of Medicine, Professor, Pneumology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain; <https://orcid.org/0000-0002-9850-9520>; e-mail: mmiravitts@vhebron.net

Abstract

According to current clinical guidelines, a role of inhaled corticosteroids (ICS) in the management of patients with COPD is limited. The optimal benefit/risk ratio could be achieved only in specific populations of patients with COPD. In a real life, physicians often do not follow clinical guidelines, and ICS are overprescribed. In addition to the lack of effectiveness, there are possible risks of ICS use. Regarding to this, there is a need to develop a simple and convenient algorithm for ICS withdrawal in the population of COPD patients who do not fit criteria for therapy with ICS. Clinical studies on efficacy and safety of ICS and available data on ICS withdrawal in patients with COPD are analyzed in this article. An international expert panel developed a simple and convenient algorithm for withdrawal of ICS in patients with COPD based on published data.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled drugs, inhaled corticosteroids, withdrawal of inhaled corticosteroids, long-acting bronchodilators, ICS withdrawal algorithm.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Miravitts M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 334–345 (in Russian). DOI: 10.1080/0869-0189-2019-29-3-334-345

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее хроническое заболевание легких, характеризующееся стойкой бронхиальной обструкцией и проявляющееся одышкой, хроническим кашлем и выделением мокроты [1]. Хроническое воспаление дыхательных путей, лежащее в основе патогенеза ХОБЛ, приводит к сужению малых дыхательных путей, гиперпродукции бронхиального секрета и деструкции легочной паренхимы [2].

В настоящее время подходы к назначению ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при ХОБЛ претерпевают существенные изменения [3]. По данным многочисленных исследований доказано, что при применении иГКС у больных ХОБЛ в виде фиксированных комбинаций с длительно действующими β_2 -агонистами (ДБА) достоверно уменьшается число обострений ХОБЛ, в среднем – на 25 % [4]. Кроме того, получены данные, что при терапии иГКС замедляется прогрессирование ХОБЛ [5], а также улучшается прогноз у пациентов с ХОБЛ

определенных групп [6]. Согласно международным клиническим рекомендациям, терапия иГКС рекомендована только больным ХОБЛ с высоким риском развития повторных обострений, которые недостаточно контролируются длительно действующими бронходилататорами [1].

Необходимо учитывать, что иГКС при ХОБЛ эффективны далеко не у всех пациентов. Например, *J.H.Lee et al.* представлены результаты исследования, согласно которым больные с различными фенотипами ХОБЛ по-разному отвечают на терапию иГКС / ДБА. Доказано, что терапия иГКС / ДБА не дает значительных функциональных и клинических преимуществ по сравнению с ДБА у пациентов с эмфизематозным фенотипом заболевания [7]. С точки зрения влияния иГКС на процесс воспаления в дыхательных путях необходимо отметить, что воспаление при ХОБЛ носит преимущественно нейтрофильный характер [8, 9], а нейтрофильное воспаление не только не поддается терапии иГКС, но и в сочетании с бактериальными

инфекциями при терапии иГКС увеличивается риск неблагоприятных последствий [10, 11].

Согласно положениям Глобальной стратегии по лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), рекомендуется использование иГКС в качестве стартовой терапии пациентов с ХОБЛ группы D с ≥ 2 умеренными обострениями или 1 обострением, приводящим к госпитализации за прошедший год и с абсолютным количеством эозинофилов крови > 300 кл / мкл; иГКС также рекомендуются как вариант увеличения объема терапии у пациентов с ХОБЛ с продолжающимися обострениями на фоне приема длительно действующих бронходилататоров (в монотерапии и комбинации) и абсолютным числом эозинофилов в крови > 100 кл / мкл [1].

В реальной жизни врачи часто не следуют клиническим рекомендациям, и, по данным нескольких наблюдательных исследований, проведенных в разных странах, иГКС назначаются больным избыточно — их получают до 70 % всех пациентов с ХОБЛ, в т. ч. групп А и В по классификации GOLD (до 35 % больных) [12]. Согласно результатам недавно проведенного российского исследования SUPPORT, у пациентов с ХОБЛ в реальной практике число назначений также необоснованно велико — в группе В иГКС получали 33 % больных [13].

Понимание того, что у многих пациентов с ХОБЛ терапия иГКС назначена необоснованно, привело к предложению отменить иГКС у ряда пациентов, в результате чего возможно уменьшить риски побочных эффектов данной терапии, а также снизить затраты на лечение [3, 11, 14].

В статье представлен алгоритм, разработанный международной группой экспертов. Выбор экспертов для включения в группу основан на их исследовательской деятельности в области ХОБЛ и их предыдущих публикациях в рецензируемых журналах. Группой экспертов определены данные в отношении эффективности / неэффективности иГКС, возможных побочных эффектов, связанных с их использованием, и критерии отмены иГКС. Для обсуждения различных публикаций по отмене иГКС, которые рассматривались всеми членами рабочей группы, заседание группы экспертов проводилось 3 раза в течение 6 мес. Эксперты оценивали, могут ли эти данные повлиять на разработку алгоритма. Затем эксперты достигли консенсуса относительно того, следует ли принимать во внимание данные, представленные в анализируемых статьях, и могут ли они служить основанием, поддерживающим алгоритм отмены иГКС. В отсутствие консенсуса окончательное решение принималось простым большинством голосов.

Доказательная база эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов при хронической обструктивной болезни легких

По данным ранних исследований применения иГКС у больных ХОБЛ не выявлено способности этих препаратов оказывать положительное влияние на функ-

циональные показатели легких и выраженность симптомов [15]. Однако при оценке дополнительных конечных точек в исследовании ISOLDE [16] отмечена способность флутиказона пропионата снижать число обострений у больных ХОБЛ со среднетяжелой / тяжелой степенью ограничения воздушного потока (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥ 50 %_{долж.}) [17]. В дальнейшем способность предотвращать обострения ХОБЛ доказана для целого ряда иГКС [18], причем оказалось, что эти препараты эффективны не только в высоких, но и в средних дозах [19].

Ряд исследований посвящен проверке гипотезы о том, что при приеме иГКС снижается число обострений и одновременно может уменьшиться число летальных исходов и замедлиться прогрессирование ХОБЛ. Несмотря на значительный объем наблюдений длительностью до 3 лет, статистически корректно доказать эту гипотезу не удалось, хотя в исследованиях отмечалась небольшая тенденция к увеличению выживаемости у больных ХОБЛ, принимающих иГКС, по сравнению с плацебо [20, 21].

Поскольку иГКС не обладают необходимым для больных ХОБЛ бронхолитическим действием, дальнейшие исследования были сосредоточены на фиксированных комбинациях иГКС с ДДБА. Предполагалось, что комбинированная терапия позволит обеспечить хороший бронхолитический эффект и будет превосходить монотерапию бронхолитическими препаратами в плане профилактики обострений. Впрочем, подтвердить это положение в клинических исследованиях удавалось далеко не всегда. Например, по данным 3-летнего исследования TORCH показано, что у пациентов с предбронходилатационным $ОФВ_1 < 60$ %_{долж.} при приеме комбинации флутиказона пропионата / салметерола более эффективно предотвращались умеренные и тяжелые обострения ХОБЛ по сравнению с монотерапией салметеролом (отношение рисков (ОР) — 0,88), однако преимуществ данной терапии в отношении тяжелых обострений ХОБЛ не отмечено [20]. В исследовании INSTEAD различий по числу обострений между пациентами со среднетяжелым ограничением воздушного потока без обострений за предыдущий год, принимающими флутиказона пропионат / салметерол и индакатерол, не выявлено [22]. Наконец, при терапии другой фиксированной комбинацией — будесонид / формотерол достоверно снижалось число обострений по сравнению с приемом формотерола, но при этом влияние формотерола на риск обострения в этих исследованиях практически не отличалось от эффекта плацебо (у всех пациентов $ОФВ_1 < 50$ %_{долж.} и ≥ 1 обострения в течение 2–12 мес. до момента включения в исследование) [23, 24]. В итоге по данным метаанализа 18 рандомизированных клинических исследований способность комбинаций иГКС / ДДБА снижать риск тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с назначением только ДДБА не продемонстрирована [25].

Гораздо реже в клинических исследованиях иГКС / ДДБА сравнивались по эффективности

с длительно действующими антихолинэргическими препаратами (ДДАХП). Но и в этом случае при наблюдении за больными, которые в течение 2 лет получали флутиказона пропионат / салметерол или тиотропия бромид, различий в частоте обострений ($ОФВ_1 < 50\%$ долж. и обострения ХОБЛ в анамнезе) не выявлено [26]. Однако при этом в группе больных, получающих флутиказона пропионат / салметерол, зарегистрировано достоверно больше обострений, связанных с острой респираторной инфекцией.

Неоднозначные результаты прямых сравнений иГКС / ДДБА с монотерапией бронхолитическими препаратами можно объяснить с 2 позиций. Во-первых, у ряда больных ХОБЛ может формироваться резистентность к действию иГКС [27], а во-вторых, на эффективность иГКС может оказывать принципиальное влияние характер воспаления в дыхательных путях больного. В частности, по данным дополнительного анализа ряда исследований выявлена взаимосвязь между эффективностью иГКС, с одной стороны, и числом эозинофилов в мокроте и крови больных ХОБЛ — с другой. Оказалось, что при низком числе эозинофилов комбинация флутиказона фуроат / вилантерол не отличается по эффективности от монотерапии вилантеролом, однако пропорционально с ростом числа эозинофилов в крови эффективность комбинации, содержащей иГКС, последовательно увеличивается [28]. Аналогичная тенденция прослеживается при сравнении комбинации экстрамелкодисперсного бекламетазона дипропионата / формотерола с формотеролом [29].

По данным исследования FLAME, в ходе которого сравнивалось число обострений ХОБЛ у больных, получающих комбинации флутиказон / салметерол или гликопирроний / индакатерол, показано, что в случае приема комбинации 2 бронхолитических препаратов в целом более эффективно снижается число обострений ($ОР = 0,88$ для общего числа рандомизированных пациентов (ITT-популяция)) [30]. Однако при дополнительном анализе в зависимости от числа эозинофилов в крови оказалось, что

у больных с высокой эозинофилией ($\geq 3\%$ и / или ≥ 150 кл / мкл) иГКС-содержащая комбинация не отличается от комбинации 2 бронхолитических препаратов по влиянию на число обострений [31].

Риски терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Использование иГКС у пациентов с ХОБЛ сопряжено с определенным риском развития нежелательных явлений (НЯ) [32]. К важным НЯ терапии иГКС относятся повышение риска развития пневмонии [33], туберкулеза и нетуберкулезных микобактериозов [34], остеопороза и переломов костей [35], плохой контроль над сахарным диабетом [36] и местные НЯ (кандидоз полости рта, осиплость голоса, кашель и др.). Перечень НЯ, возникающих у пациентов с ХОБЛ на фоне терапии иГКС, представлен в табл. 1.

По данным анализа рисков, связанных с терапией иГКС у пациентов с ХОБЛ, показано, что одной из наиболее частых проблем, рассматриваемых в связи с этим, является риск развития пневмонии. Согласно данным недавно опубликованного мета-анализа *N.Horita et al.*, риск развития пневмонии у больных ХОБЛ повышается в среднем на 43 % при назначении иГКС / ДДБА по сравнению с ДДБА / ДДАХП (отношение шансов (ОШ) — 0,57; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,42–0,79) [37].

Доказано, что при длительном применении иГКС обладают иммуносупрессивной активностью в отношении клеточного звена иммунитета, при этом также повышается восприимчивость ко всем типам внутриклеточных инфекций. В связи с этим представляет интерес определить, связано ли использование иГКС с повышенным риском микобактериоза легких нетуберкулезной природы или туберкулеза. Установлено, риск нетуберкулезных микобактериозов ассоциирован с применением средней и высокой суточных дозы иГКС в течение 1 года [34]. При лечении больных ХОБЛ иГКС рассматриваются как фактор риска развития туберкулеза легких [34].

Таблица 1
Нежелательные эффекты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов и тип исследований

Table 1
Adverse events related with inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease in different trials

Нежелательные явления	Когортные исследования случай–контроль	Популяционные исследования	Рандомизированные клинические исследования	Систематические обзоры и метаанализы
Пневмония	+	+	+	+
Туберкулез	+	+		+
Нетуберкулезные микобактериозы		+		
Сахарный диабет	+	+		+
Переломы	+	+		+
Катаракта	+	+		+
Кровотечения из желудочно-кишечного тракта		+		
Местные реакции (кандидоз, дисфония и др.)	+	+	+	+
Подкожные кровоизлияния	+		+	+

По результатам проспективных исследований влияния иГКС на минеральную плотность костей у больных ХОБЛ показаны неоднозначные результаты. В метаанализе, представленном *I.A. Yang et al.*, продемонстрировано отсутствие разницы в частоте переломов костей в группе иГКС по сравнению с плацебо [38]. В другом метаанализе, представленном 1 годом раньше *Y.K. Loke et al.*, показано, что использование иГКС приводит к повышению риска переломов костей на 19 % по сравнению с плацебо, хотя результат и не был статистически значимым [35].

По данным крупного когортного исследования [36], терапия иГКС ассоциирована с повышением на 34 % риска развития (ОШ — 1,34; 95%-ный ДИ — 1,29–1,39) и прогрессирования (ОШ — 1,34; 95%-ный ДИ — 1,17–1,53) сахарного диабета. Риск повышался по мере увеличения дозы иГКС и был максимальным у больных, принимавших дозы иГКС, эквивалентные дозе флутиказона $\geq 1\ 000$ мкг в сутки.

В открытых исследованиях показан умеренный риск развития катаракты при терапии иГКС, особенно при использовании высоких доз иГКС в течение длительного времени [39]. По данным метаанализа [40], для получения 1 такого НЯ необходимо пролечить 16 человек (*number needed to harm*) (95%-ный ДИ — 13–19).

Также следует упомянуть о повышенном риске рецидивирующих язвенных кровотечений у пациентов с ХОБЛ, принимающих иГКС [41].

У пожилых пациентов с ХОБЛ необходимо с особой осторожностью относиться к назначению иГКС, тщательно взвешивая ожидаемые выгоды и риски нежелательных эффектов, таких как развитие катаракты и сахарного диабета, пневмонии, остеопороза и переломов [42]. Более того, у пожилых пациентов возможны нарушения зрения, слуха и координации, которые могут препятствовать правильному использованию иГКС-содержащих ингаляционных устройств [42]. Таким образом, при назначении иГКС больным ХОБЛ следует учитывать пользу и риск возникновения НЯ, особенно у больных с повышенными факторами риска осложнений, связанных с иГКС.

Возможности отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: данные клинических исследований

Избыточное и необоснованное использование иГКС при ХОБЛ, а также высокий риск развития серьезных побочных эффектов терапии иГКС диктуют необходимость прекращения данной терапии у пациентов, у которых риск терапии превышает их положительные эффекты. Возможность отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ изучена в нескольких рандомизированных и нерандомизированных исследованиях (табл. 2).

В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях (COPE и WISP) показано, что отмена иГКС (флутиказона пропионата) приводит к повы-

Таблица 2
Клинические исследования, по результатам которых изучались эффекты отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Table 2
Clinical trials underlie an analysis of inhaled corticosteroid withdrawal in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Исследование	Дизайн	Число пациентов	Особенности пациентов	Группы сравнения	Длительность терапии иГКС	Отмена	Основные эффекты
COPE [43]	6-месячное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	244	Среднетяжелая / тяжелая ХОБЛ (добронхидилационный ОФВ ₁ – 25–80 % _{доп.})	ФП vs плацебо	ФП в течение 4-месячного run-in-периода	Одномоментная отмена во время рандомизации	Раннее развитие обострений на фоне плацебо (ОР – 1,5; 95%-ный ДИ – 1,05–2,1)
			Отсутствие обострений в течение 1 мес. до включения				
COSMIC [45]	52-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	373	Среднетяжелая / тяжелая ХОБЛ (ОФВ ₁ – 30–70 % _{доп.})	САЛ / ФП vs САЛ	САЛ / ФП в течение 3 месячного run-in-периода	Одномоментная отмена во время рандомизации	Большее снижение ОФВ ₁ в группе САЛ (4,1 %; 95%-ный ДИ – 1,6–6,6)
			≥ 2 обострений в предшествующий год				
WISP [44]	52-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	260	Среднетяжелая / очень тяжелая ХОБЛ (ОФВ ₁ < 80 % _{доп.})	ФП vs плацебо в исследование	В среднем 8 лет до включения в начале исследования	Терапия иГКС прекращена	Повышение риска обострений на фоне плацебо (ОР – 1,48; 95%-ный ДИ – 1,17–1,86) и назначены ФП или плацебо

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 339.

Окончание. Начало табл. 2 см. на стр. 338.

INSTEAD [22]	26-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	581	Среднетяжелая ХОБЛ (ОФВ ₁ – 50–80 % _{доп.})	САЛ / ФП vs ИНД	САЛ / ФП ≥ 3 мес.	Одномоментная отмена во время рандомизации	Нет различий по минимальному ОФВ ₁ через 12 нед. (среднее различие – 9 мл; 95%-ный ДИ – 45–26)
			Нет обострений в предшествующий год				
OPTIMO [46]	6-месячное проспективное «из реальной жизни», период наблюдения – 6 мес.	914	Легкая / среднетяжелая ХОБЛ (ОФВ ₁ > 50 % на терапии иГКС + ДДБА)	иГКС / ДДБА vs длительно действующие бронходилататоры	Регулярная терапия иГКС в течение предшествующего года	Одномоментная отмена	Нет различий между группами по числу обострений, выраженности симптомов и изменению легочной функции
			< 2 обострений в предшествующий год				
WISDOM [48]	52-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	2 485	Тяжелая / очень тяжелая ХОБЛ (ОФВ ₁ < 50 % _{доп.})	ТИО + ФП + САЛ vs ТИО + САЛ	Тройная терапия в течение 6-недельного run-in-периода	Ступенчатое снижение дозы ФП каждые 6 нед. до отмены	Нет различий по времени до развития 1-го среднетяжелого или тяжелого обострения (ОР – 1,06; 95%-ный ДИ – 0,94–1,19); в группе отмены – большее снижение ОФВ ₁ (–38 мл)
			1 обострение в предшествующий год				
[54]	Популяционное наблюдательное исследование длительностью 4,9 года	103 386	Пациенты с ХОБЛ, принимавшие иГКС до включения в исследование	Отмена иГКС	Назначение иГКС по данным базы назначений	–	Снижение риска развития пневмонии на 20 % через 1 мес. и на 37 % – в течение последующих 3 лет
CRYSTAL [51]	12-недельное рандомизированное открытое в параллельных группах	4 389	ХОБЛ среднетяжелого течения, на терапии иГКС / ДДБА, ДДБА или ДДАХП; ≤ 1 обострения в предшествующий год	Переключение на ГЛИ или ИНД / ГЛИ vs продолжения ранее назначенной терапии	Предшествующая терапия ≥ 3 мес.	Одномоментная отмена	Улучшение ОФВ ₁ (на 71 мл) и уменьшение одышки (изменение по шкале TDI на 1,101 балла) при переводе с иГКС / ДДБА на ИНД / ГЛИ
DACCORD [47]	Проспективное «из реальной жизни», 24-месячный период наблюдения	1 258	Пациенты с ХОБЛ, принимавшие иГКС до включения в исследование	Отмена иГКС vs продолжения ранее назначенной терапии	Прием терапии иГКС	Одномоментная отмена	Нет различий по числу обострений и выраженности симптомов (оценка по САТ)
SUNSET [52]	26-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	1 053	ХОБЛ (ОФВ ₁ – 40–80 % _{доп.}) на тройной терапии	ТИО / САЛ / ФЛУ vs ИНД / ГЛИ	Тройная терапия ≥ 6 мес.	Одномоментная отмена во время рандомизации	Нет различий по числу обострений (ОР – 1,08), в группе отмены – большее снижение ОФВ ₁ (–26 мл)
			0–1 обострение в предшествующий год				
FLASH [53]	12-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	502	ХОБЛ среднетяжелого или тяжелого течения	САЛ / ФП vs ИНД / ГЛИ	Терапия САЛ / ФП ≥ 3 мес.	Одномоментная отмена во время рандомизации	В группе ИНД / ГЛИ – улучшение ОФВ ₁ до ингаляции бронходилататора (45 мл) и ФЖЕЛ (102 мл), улучшение одышки (TDI) Нет различий между группами в использовании скоромоющих препаратов и по оценке САТ
			≤ 1 обострения в предшествующий год				

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ФП – флутиказона пропионат; САЛ – салметерол; ТИО – тиотропия бромид; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопиррония бромид; ОР – отношение рисков; TDI – транзитный индекс одышки; САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

шению риска обострений почти на 50 % по сравнению с больными ХОБЛ, продолжающими терапию иГКС [43, 44]. Необходимо отметить, что в данных исследованиях после отмены иГКС пациенты полу-

чали только плацебо. Во всех других последующих исследованиях пациенты ХОБЛ после отмены иГКС получали терапию длительно действующими бронхолитическими препаратами.

В исследовании COSMIC проводилось изучение отмены иГКС у пациентов ($n = 373$) с ХОБЛ среднетяжелого / тяжелого течения с частыми обострениями (≥ 2 в течение 1 года). После терапии флутиказоном / салметеролом в течение 3 мес. пациенты одной группы продолжили принимать данную терапию, а больные другой группы были переведены на терапию салметеролом [45]. В течение 1 года исследования достоверных различий между сравниваемыми группами по числу среднетяжелых / тяжелых обострений не отмечено, однако в группе иГКС показатели легочной функции были достоверно выше (различие по ОФВ₁ — 4,1 %; 95%-ный ДИ — 1,6–6,6 %).

В исследовании INSTEAD включены пациенты с ХОБЛ, у которых не было оснований для назначения иГКС — без выраженной бронхиальной обструкции (ОФВ₁ > 50 % долж.) и наличия обострений в анамнезе [22]. После терапии флутиказоном / салметеролом в течение 3 мес. больные были рандомизированы на 2 группы терапии — флутиказоном / салметеролом или индакатеролом в течение 26 нед. В данном исследовании каких-либо различий между группами по числу обострений ХОБЛ не выявлено (ОР — 0,86; 95%-ный ДИ — 0,62–1,20) или ОФВ₁ (различие составило 9 мл) [22]. Интересно отметить, что после отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ ухудшения качества жизни и усиления выраженности симптомов также не отмечено. Результаты исследования INSTEAD были воспроизведены в последующих исследованиях из реальной практики OPTIMO и DACCORD.

В исследование OPTIMO были включены пациенты с ОФВ₁ > 50 % и < 2 обострениями в течение предшествующего года [46]. Решение об отмене иГКС принималось лечащим врачом в момент включения пациента в исследование. Через 6 мес. терапии каких-либо различий между группами по числу обострений, выраженности симптомов или изменению легочной функции не отмечено.

В другом исследовании DACCORD ($n = 1\,258$; средний ОФВ₁ — 60 % долж.) решение об отмене иГКС также принималось лечащим врачом в момент начала исследования. У 19 % пациентов иГКС были отменены, и в течение 2 лет наблюдения различий между пациентами, принимающими и не принимающими иГКС, по числу обострений и выраженности симптомов не отмечено [47]. Более того, через 2 года после отмены иГКС риск развития обострений был численно меньше, чем в группе продолжающих терапию иГКС [47].

В наиболее крупном на сегодня исследовании WISDOM ($n = 2\,485$) проводилось сравнение терапии тиотропием, салметеролом и флутиказона пропionatoм с терапией тиотропием, салметеролом и постепенным (каждые 6 нед.) снижением дозы иГКС до его полной отмены [48]. До включения в исследование у всех пациентов с ХОБЛ отмечена выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ < 50 %) и как минимум 1 обострение в предшествующий год. Показано, что при отмене иГКС число

обострений ХОБЛ не повышалось по сравнению с пациентами, продолжавшими терапию иГКС (ОР — 1,06; 95%-ный ДИ — 0,94–1,19) [48]. Отмена иГКС привела к статистически достоверному снижению показателей легочной функции (среднее различие по ОФВ₁ — 38 мл), которое, однако, не являлось клинически значимым [48]. При последующем анализе данных WISDOM показано, что скорость снижения функции легких у пациентов с ХОБЛ, которые прекратили прием иГКС, не отличалась от таковой у пациентов, которые продолжали использовать иГКС [49]. В ходе специального анализа исследования WISDOM обнаружено, что у пациентов с более высоким количеством эозинофилов в крови на скрининге было больше шансов на развитие обострений после прекращения лечения иГКС [50]. Продолжение терапии иГКС связано со снижением частоты умеренных или тяжелых обострений в небольших подгруппах пациентов с количеством эозинофилов ≥ 300 кл / мкл или ≥ 4 %, тогда как различий в частоте обострения после прекращения иГКС у пациентов с количеством эозинофилов < 4 % или < 300 кл / мкл не отмечено.

В открытом рандомизированном исследовании CRYSTAL также показано, что при переводе пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения с выраженными симптомами (одышка по mMRC ≥ 1 балла) с терапии иГКС / ДДБА на терапию фиксированной комбинацией индакатеролом / гликопирронием в течение 12 нед. улучшался показатель ОФВ₁ (на 71 мл; 95%-ный ДИ — 36–107 мл) и уменьшалась одышка (изменение по шкале TDI на 1,101 балла, 95%-ный ДИ — 0,071–0,132) [51].

При проведении 26-недельного рандомизированного исследования SUNSET ($n = 1\,053$) изучалась возможность отмены терапии иГКС у пациентов с ХОБЛ, получавших тройную терапию ≥ 6 мес. [52]. В рамках данного исследования больные ХОБЛ (ОФВ₁ — 40–80 % долж.) с ≤ 1 обострением в предшествующий год были рандомизированы на 2 вида терапии: тиотропий + салметерол / флутиказон или индакатерол / гликопирроний. Не отмечено различий между группами пациентов по числу обострений (ОР — 1,08; 95%-ный ДИ — 0,83–1,40), но в группе отмены иГКС наблюдалось небольшое снижение ОФВ₁ (–26 мл; 95%-ный ДИ — (–53)–1 мл), что не было клинически значимым. В группе пациентов с ХОБЛ, у которых уровень эозинофилов периферической крови составил ≥ 300 кл / мкл, число среднетяжелых и тяжелых обострений после отмены иГКС было достоверно выше (ОР — 1,86; 95%-ный ДИ — 1,06–3,29), что подтверждается полученными ранее данными о более высокой эффективности иГКС у данных пациентов.

В популяционном когортном исследовании отмена иГКС при ХОБЛ сопровождалась снижением риска развития клинически значимой пневмонии на 20 % уже через 1 мес. и на 37 % — в течение последующих 3 лет [54]. Таким образом, на основе результатов данных исследований (см. табл. 2) можно сделать выводы о том, что у пациентов с ХОБЛ без

частых обострений в анамнезе независимо от легочной функции ($\text{ОФВ}_1 > 50\%$ или $< 50\%$ долж.) отмены иГКС не приводит к достоверному увеличению риска обострений ХОБЛ. При отмене иГКС уже в ближайшее время снижается риск возникновения НЯ, в частности, пневмонии. Однако отмена иГКС может иметь неблагоприятные последствия у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и повышенным уровнем эозинофилов периферической крови.

Алгоритмы отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

В связи с избыточным использованием иГКС в реальной клинической практике и появлением эффективной терапии ХОБЛ с применением комбинированных бронходилататоров важной проблемой является выработка оптимального, универсального, практически применимого алгоритма отмены терапии иГКС.

При подготовке к разработке нового алгоритма по отмене иГКС группой международных экспертов учитывался целый ряд важных моментов, касающихся отмены иГКС у больных ХОБЛ, которые были сформулированы в недавней публикации коллективом бельгийских авторов [3]:

1. В терапии иГКС нуждается меньшая часть больных ХОБЛ. Это пациенты с высоким показателем соотношения пользы от получаемой терапии и возможного риска, которые включают в себя больных, страдающих одновременно ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА), а также лиц с частыми обострениями, несмотря на оптимальную бронходилатационную терапию.
2. иГКС-содержащую терапию не следует назначать больным ХОБЛ:
 - с впервые выставленным диагнозом;
 - с тяжелыми НЯ вследствие назначения иГКС;
 - с отсутствием показаний к назначению иГКС (отсутствие обострений в анамнезе).
3. Отмена иГКС может быть рассмотрена у больных с отсутствием видимых показаний к назначению иГКС в прошлом. Это чаще всего пациенты, лечение которых начато до появления современных рекомендаций, а также нового класса препаратов — фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА.
4. Анализ доказательной базы говорит о том, что данные по этому вопросу ограничены по количеству, гетерогенны по дизайну (рандомизированные, контролируемые или наблюдательные), популяции включаемых пациентов (разные степень тяжести заболевания и частота обострений).
5. Следует учитывать, что на сегодняшний день нет достаточно обоснованных практически приемлемых рекомендаций в отношении тактики отмены иГКС — одномоментной или постепенной. Имеются довольно ограниченные данные о том, что возможны системные проявления угнетения эндогенной стероидной продукции, подобные тем, которые отмечались в исследовании

ISOLDE во вводном периоде при отмене иГКС [55]. С другой стороны, в реальной клинической практике отмечается довольно низкий уровень приверженности к иГКС, так что больные ХОБЛ во многих случаях не принимают назначенную терапию [11, 53, 56].

D. Cataldo et al. предложен довольно простой алгоритм, в котором ключевым фактором, определяющим целесообразность назначения той или иной терапии, является наличие или отсутствие обострений [3]. Они считают, что пациентам без обострений в течение предшествующего года (приблизительно 75 % от общей популяции исследования DACCORD) [57] и получавшим терапию иГКС / ДДБА / ДДАХП или иГКС / ДДБА, показана отмена иГКС и продолжение лечения с применением двойной бронходилатационной терапии.

Пациентам, перенесшим обострения в течение последних 12 мес. (25 % — по данным DACCORD) [57], показан дифференцированный подход. В случае исходной тройной терапии следует рассмотреть возможность назначения дополнительной терапии и пересмотра дозировки иГКС. Если обострения отмечаются на фоне терапии комбинациями иГКС / ДДБА, то рекомендуется модификация лечения путем добавления к проводимой терапии ДДАХП или же переключение на терапию комбинацией ДДАХП / ДДБА.

Наконец, в классификации GOLD (2017) показатель ОФВ_1 не включен в первоначальную классификацию симптомов и риска, следовательно, значительное число пациентов, первоначально отнесенных к категории D по GOLD (2013), теперь будут относиться к классу B, что указывает на низкий уровень риска. В этом случае у лиц, недавно отнесенных к классу B по GOLD (2017), лечение иГКС должно быть отменено, если уровень эозинофилов крови у них составляет < 300 кл / мкл [58].

Экспертной группой проведены несколько заседаний по выработке подходов к отмене терапии иГКС у больных ХОБЛ [59–61]. Членами экспертной группы проанализированы имеющиеся на сегодняшний день подходы и алгоритмы отказа от иГКС-содержащей терапии и переключения на лечебные режимы, свободные от приема иГКС. Подчеркнуто, что большое количество факторов, которые следует учитывать в определении дальнейшей тактики лечения в уже разработанных протоколах, приводит к существенному усложнению алгоритма и невозможности его использования в реальной практике. В то же время попытки упрощения подходов за счет использования минимального количества факторов, определяющих дальнейшую тактику, не позволяют дать рекомендации при разных вариантах развития клинических ситуаций. Специалисты рабочей группы попытались осуществить интегрированный подход и совместить простоту алгоритма с учетом и комплексной оценкой в определенной последовательности наиболее значимых факторов (маркеров), влияющих на принятие решений, таких как наличие обострений в анамнезе,

количество эозинофилов в периферической крови, наличие инфекции и риск развития внебольничной пневмонии [59–61].

В соответствии с алгоритмом, разработанным группой экспертов (см. рисунок), главным условием, необходимым для дальнейшего пересмотра терапии у больных ХОБЛ при отсутствии у них БА, является стабильное состояние пациента, т. е. отсутствие у него обострений в течение последних 3 мес.

При соблюдении этого условия в качестве пограничного значения основного маркера, определяющего дальнейшую тактику терапии, является количество эозинофилов крови. Если количество эозинофилов в крови ниже предельного значения 300 кл / мкл, показана одномоментная отмена иГКС для пациентов, получающих комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП, иГКС / ДДБА или иГКС / ДДАХП.

При содержании эозинофилов в периферической крови выше порогового уровня > 300 кл / мкл в определении дальнейшей тактики решающее значение имеет наличие у больного ХОБЛ в прошлом инфекционных обострений и внебольничных пневмоний, определяющих высокий риск их развития в будущем [54]. Со значительным увеличением риска пневмонии на фоне приема иГКС ассоциированы следующие факторы: активное курение в настоящее время, перенесенная ранее пневмония, индекс массы тела < 25 кг / м² и выраженное ограничение воздушного потока (ОФВ₁ < 50 %) [62]. По данным крупного популяционного исследования показано, что вскоре после отмены иГКС можно ожидать снижения риска развития пневмонии [54].

Лицам с продолжающимися обострениями и «инфекционным фенотипом» (частые бактериальные

обострения, колонизация бактериями дыхательных путей, наличие бронхоэктазов), несмотря на лечение иГКС [63], также может потребоваться снижение дозы или полная отмена иГКС. Рекомендовано дополнительное длительное использование антибактериальных препаратов [64].

Снижение дозы иГКС – разумный вариант терапии для многих пациентов с ХОБЛ, например, с высоким содержанием эозинофилов и историей / риском пневмонии и инфекционных обострений. Эта тактика может привести к снижению бактериальной нагрузки на дыхательные пути и снижению риска пневмонии [10, 65].

Концепция перехода на иГКС с меньшим риском НЯ основана на данных, которые продемонстрировали существенно повышенный риск развития пневмонии при использовании более липофильных иГКС, таких как флутиказон пропионат или флутиказон фураат, но не беклометазон дипропионат или будесонид [66, 67]. Возможно, что наблюдаемые различия в заболеваемости пневмонией отражают используемую дозу иГКС. Почти во всех исследованиях флутиказон использовался в дозе 500 мкг 2 раза в сутки, тогда как будесонид – в дозе 320 мкг 2 раза в сутки.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ с анамнезом обострений и / или повышенным риском пневмонии и / или инфекционных обострений целесообразно заменить иГКС на молекулы с более низким риском НЯ, например, флутиказон – на будесонид или беклометазон [67, 68].

Отмена иГКС не рекомендуется у больных ХОБЛ с высоким содержанием эозинофилов без риска инфекционных обострений и / или внебольничной пневмонии.

Заключение

Чрезмерное использование иГКС и высокий риск серьезных НЯ на фоне иГКС-содержащей терапии диктуют необходимость отмены этого варианта лечения у пациентов с ХОБЛ, которым ее использование в соответствии с текущими рекомендациями не рекомендуется. Практическое применение отмены иГКС в повседневной клинической практике для клиницистов необходимо при ведении пациентов с ХОБЛ. Алгоритм отмены иГКС, разработанный группой экспертов, обеспечивает удобную для использования комплексную оценку наиболее важных факторов, влияющих на принятие клинического решения, таких как история обострений, количество эозинофилов в периферической крови, наличие инфекции и риск внебольничной пневмонии.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgments

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The

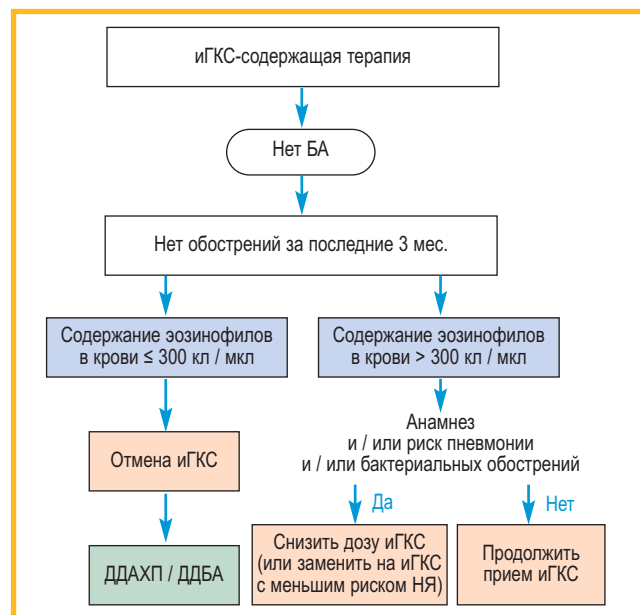


Рисунок. Алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, предложенный группой экспертов

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; НЯ – нежелательные явления.

Figure. An algorithm of inhaled corticosteroid withdrawal in patients with chronic obstructive pulmonary disease

author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература / References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2019 GOLD Reports. Available at: <https://gold-copd.org/gold-reports/> (Accessed: December 11, 2018).
- Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 71–86. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.10.004.
- Cataldo D., Derom E., Liistro G. et al. Overuse of inhaled corticosteroids in COPD: five questions for withdrawal in daily practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2089–2099. DOI: 10.2147/COPD.S164259.
- Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
- Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 332–338. DOI: 10.1164/rccm.200712-1869OC.
- Gershon A.S., Campitelli M.A., Croxford R. et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2014; 312 (11): 1114–1121. DOI: 10.1001/jama.2014.11432.
- Lee J.H., Lee Y.K., Kim E.K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104 (4): 542–549. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.10.024.
- Agusti A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 410–419. DOI: 10.1183/13993003.01359-2015.
- Dicker A.J., Crichton M.L., Pumphrey E.G. et al. Neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and microbiota diversity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 117–127. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.022.
- Contoli M., Pauletti A., Rossi M.R. et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): pii 1700451. DOI: 10.1183/13993003.00451-2017.
- Chalmers J.D. POINT: Should an attempt be made to withdraw inhaled corticosteroids in all patients with stable GOLD 3 (30% $\leq$ FEV₁ < 50% predicted) COPD? Yes. *Chest.* 2018; 153 (4): 778–782. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.029.
- Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 295–304. DOI: 10.2147/COPD.S42366.
- Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
- Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 92–100. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00092.
- Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1948–1953. DOI: 10.1056/NEJM199906243402503.
- Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303. DOI: 10.1136/bmj.320.7245.1297.
- Jones P.W., Willits L.R., Burge P.S., Calverley P.M. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 68–73. DOI: 10.1183/09031936.03.00013303.
- Zervas E., Samitas K., Gaga M. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Curr. Drug Targets.* 2013; 14 (2): 192–224. DOI: 10.2174/1389450111314020006.
- Cheng S.L., Su K.C., Wang H.C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease treated with inhaled medium- or high-dose corticosteroids: a prospective and randomized study focusing on clinical efficacy and the risk of pneumonia. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 601–607. DOI: 10.2147/DDDT.S63100.
- Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
- Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10030): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
- Rossi A., van der Molen T., del Olmo R. et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1548–1556. DOI: 10.1183/09031936.00126814.
- Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81. DOI: 10.1183/09031936.03.00031402.
- Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 912–919. DOI: 10.1183/09031936.03.00027003.
- Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2009; 136 (4): 1029–1038. DOI: 10.1378/chest.09-0821.
- Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
- Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 636–645. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1564.
- Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 435–442. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.

29. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (4): 523–525. DOI: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
30. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
31. Roche N., Chapman K.R., Vogelmeier C.F. et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. data from the FLAME trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1189–1197. DOI: 10.1164/rccm.201701-0193OC.
32. Ernst P., Saad N., Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (2): 525–537. DOI: 10.1183/09031936.00128914.
33. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
34. Brode S.K., Campitelli M.A., Kwong J.C. et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): pii 1700037. DOI: 10.1183/13993003.00037-2017.
35. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
36. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
37. Horita N., Goto A., Shibata Y. et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (2): CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2.
38. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
39. Weatherall M., Clay J., James K. et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2009; 14 (7): 983–990. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01589.x.
40. Uboweja A., Malhotra S., Pandhi P. Effect of inhaled corticosteroids on risk of development of cataract: a meta-analysis. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2006; 20 (3): 305–309. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2006.00397.x.
41. Huang K.W., Kuan Y.C., Chi N.F. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased recurrent peptic ulcer bleeding risk. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 37: 75–82. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.09.020.
42. Rossi A.P., Zanardi E., Zamboni M., Rossi A. Optimizing treatment of elderly COPD patients: what role for inhaled corticosteroids? *Drugs Aging.* 2015; 32 (9): 679–687. DOI: 10.1007/s40266-015-0291-8.
43. van der Valk P., Monninkhof E., van der Palen J. et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1358–1363. DOI: 10.1164/rccm.200206-512OC.
44. Choudhury A.B., Dawson C.M., Kilvington H.E. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2007; 8: 93. DOI: 10.1186/1465-9921-8-93.
45. Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2005; 60 (6): 480–487. DOI: 10.1136/thx.2004.034280.
46. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15: 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
47. Vogelmeier C., Worth H., Buhl R. et al. "Real-life" inhaled corticosteroid withdrawal in COPD: a subgroup analysis of DACCORD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 487–494. DOI: 10.2147/COPD.S125616.
48. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
49. Magnussen H., Tetzlaff K., Bateman E.D. et al. Lung function changes over time following withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 651–654. DOI: 10.1183/13993003.01644-2015.
50. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
51. Vogelmeier C.F., Gaga M., Aalamian-Mattheis M. et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 140. DOI: 10.1186/s12931-017-0622-x.
52. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
53. Frith P.A., Ashmawi S., Krishnamurthy S. et al. Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial. *Respirology.* 2018; 23 (12): 1152–1159. DOI: 10.1111/resp.13374.
54. Suissa S., Coulombe J., Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest.* 2015; 148 (5): 1177–1183. DOI: 10.1378/chest.15-0627.
55. Jarad N.A., Wedzicha J.A., Burge P.S., Calverley P.M. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1999; 93 (3): 161–166. DOI: 10.1016/S0954-6111(99)90001-X.
56. Sulaiman I., Cushen B., Greene G. et al. Objective assessment of adherence to inhalers by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (10): 1333–1343. DOI: 10.1164/rccm.201604-0733OC.
57. Kardos P., Vogelmeier C., Worth H. et al. A two-year evaluation of the 'real life' impact of COPD on patients in Germany: The DACCORD observational study. *Respir. Med.* 2017; 124: 57–64. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.02.007.
58. Harlander M., Barrecheguren M., Turel M., Miravittles M. Should patients switched from D to B in the GOLD 2017

- classification be discontinued from inhaled corticosteroids? *COPD*. 2017; 14 (5): 465–468. DOI: 10.1080/15412555.2017.1342233.
59. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72. / Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Perspectives of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease: a role of combined bronchodilators and inhaled corticosteroids. Expert panel report]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72 (in Russian).
 60. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 108–113. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113. / Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [New options to prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A statement of Russian Respiratory Society expert panel]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 108–113. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113 (in Russian).
 61. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р. и др. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380. / Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Aisanov Z.R. et al. [A role of inhaled therapy for preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A statement of Russian Respiratory Society expert panel]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380 (in Russian).
 62. Crim C., Dransfield M.T., Bourbeau J. et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (1): 27–34. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201409-413OC.
 63. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir. Med.* 2013; 107 (1): 10–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.024.
 64. Miravittles M., Anzueto A. Antibiotic prophylaxis in COPD: why, when, and for whom? *Pulm. Pharmacol Ther.* 2015; 32: 119–123. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.05.002.
 65. Izquierdo J.L., Cosio B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3539–3547. DOI: 10.2147/COPD.S175047.
 66. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013; 68 (11): 1029–1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
 67. Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3003–3009. DOI: 10.2147/COPD.S177333.
 68. Janson C., Stratelis G., Miller-Larsson A. et al. Scientific rationale for the possible inhaled corticosteroid intraclass difference in the risk of pneumonia in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3055–3064. DOI: 10.2147/COPD.S143656.

Поступила 25.06.19
Received June 25, 2019

Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике

И.В.Лещенко¹⁻³

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 2 – Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Свердловская область, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50;
- 3 – Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"»: 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Информация об авторе

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение "Новая больница"»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Резюме

Достижение контроля над бронхиальной астмой (БА) остается труднодостижимой целью. Одним из основных инструментов для оценки контроля над БА является известный тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ). К основным причинам отсутствия контроля над БА относится низкая приверженность лечению и несоблюдение пациентом режима дозирования. Правильная техника ингаляций способствует повышению приверженности лечению. Порошковый ингалятор Эллипта – один из немногих многодозовых ингаляторов, оснащенный счетчиком доз с индикатором числа оставшихся доз и устройством активации доз одним движением. Основная роль в базисной медикаментозной терапии принадлежит ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС) и длительно действующим β_2 -агонистам (ДДБА). Современная комбинация вилантерол / флутиказона фуроат (ВИ / ФФ) является высокоэффективным базисным препаратом для лечения больных БА средней и тяжелой степени; 24-часовое действие препарата позволяет применять его 1 раз в сутки. Преимущество применения комбинации ВИ / ФФ по сравнению с монотерапией иГКС и комбинаций других иГКС / ДДБА в реальной клинической практике у больных БА, независимо от тяжести заболевания и сопутствующих заболеваний, подтверждено результатами Солфордского исследования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль над бронхиальной астмой, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, вилантерол, флутиказона фуроат, Эллипта.

Для цитирования: Лещенко И.В. Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 346–352. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352

Asthma control: actual problems and solutions in real clinical practice

Igor' V. Leshchenko¹⁻³

- 1 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;
- 2 – Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia;
- 3 – "Novaya bol'nitsa" Clinical Association LLC: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Author information

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Academic Advisor of "Novaya bol'nitsa" Clinical Association; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Abstract

Asthma control is still difficult to achieve. One of main tools for evaluating asthma control is a well-known Asthma Control Test (ACT). Common causes of insufficient asthma control include poor adherence to treatment and non-compliance of the patient with the dosing regimen. Correct inhalation technique significantly contributes to better adherence to treatment. Ellipta is a multi-dose powder inhaler with dose counter and indication of remaining dose number. Actuation of Ellipta inhaler requires only one movement. Inhaled glucocorticosteroids (ICS) and long-acting β_2 -agonists (LABA) are the key agents in the maintenance pharmacological therapy of asthma. A novel vilanterol/fluticasone furoate (VI/FF) combination is a highly effective combination for maintenance treatment of moderate to severe asthma with 24-hour effect providing once-daily dosing. The Salford study demonstrated advantages of VI/FF combination over ICS monotherapy and other combination of ICS/LABA in real clinical practice in patients with asthma out of dependence of asthma severity or comorbidities.

Key words: bronchial asthma, asthma control, inhaled corticosteroids, long-acting β_2 -agonists, vilanterol, fluticasone furoate, Ellipta.

For citation: Leshchenko I.V. Asthma control: actual problems and solutions in real clinical practice. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 346–352 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352

До настоящего времени бронхиальная астма (БА), как это ни тривиально звучит, остается одной из важнейших проблем не только пульмонологии, но и здравоохранения в целом. По данным зарубежных и отечественных исследований установлено, что достижение контроля над БА остается труднореализуемой целью. И до появления международного согласительного документа Глобальная инициатива по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* – GINA), и с выходом в свет ежегодных программ GINA и федеральных руководств по БА, достижение контроля над БА остается нерешенной проблемой. Первые критерии контроля над БА нашли отражение в работах K. Rabe et al. (1999), при этом показано, что только 5,1 взрослых пациентов соответствовали критериям контролируемой БА [1]. Критерии контроля над БА закреплены в GINA (2006) и подтверждены в последующих ежегодных редакциях [2].

По результатам исследования *International Asthma Patients Insight Research (INSPIRE)*, проведенного в 11 странах, хороший контроль над БА установлен у 49 % из 3 415 обследованных врачами больных в возрасте не моложе 16 лет, у которых проводилась регулярная поддерживающая терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) или иГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) [3]. По данным клинико-эпидемиологических работ, проведенных во Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании, показано, что за 2006–2010 гг. уровень контроля среди больных БА ($n = 7\,922$) значимо не изменился и составил в среднем 46,5 % [4]. Цель – контроль над БА – по-прежнему не была достигнута (в разных странах контроля не достигают 39–58 % пациентов) (табл. 1).

Доля больных контролируемой БА в РФ существенно меньше и составляет ≤ 23 %, а среди больных тяжелой БА – только 10 % [9].

Таблица 1
Неконтролируемая бронхиальная астма
(наблюдательные исследования)
Table 1
Uncontrolled asthma (observational studies)

Страна	Число больных БА, n	Неконтролируемая БА, %
Франция [4]	746	48,4
Германия [4]	109 042	57,8
Испания [4]	1 316	41,5
Италия [4]	485	46,2
Великобритания [4]	1 600	46,1
Япония [5]	471	39,3
Канада [6]	893	53,0
США [7]	222 817	58,0
Европейские страны [8]*	8 000	45,0

Примечание: БА – бронхиальная астма; * – по результатам исследования *REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE)*, проведенного в 8 странах Европы, показано, что 45 % из 8 000 больных БА не достигают контроля над заболеванием, 44 % респондентов хотя бы 1 раз в течение года использовали системные глюкокортикостероиды в связи с обострением БА, 24 % обращались за неотложной помощью и 12 % были госпитализированы [8].

Notes. *, the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) trial conducted in 8 European countries showed that 45% of 8,000 patients with asthma did not achieve the control of the disease, 44% of respondents used systemic steroids for asthma exacerbation at least once a year, 24% visited an emergency department and 12% were hospitalized due to asthma exacerbation [8].

Проблема неконтролируемой БА остается на повестке дня, т. к. приводит к более частым обострениям, злоупотреблению короткодействующими бронходилататорами, дополнительному использованию системных ГКС и необходимости стационарного лечения. Короткодействующие бронходилататоры являются скоропомощными быстродействующими препаратами, частота применения которых является одним из критериев оценки контроля над БА [2]. Поскольку больные БА могут понимать термин «контроль над заболеванием» иначе, чем врач, необходимо объяснить им его значение для повышения мотивации корректного лечения [10]. Контроль над БА имеет 2 составляющие – контроль над симптомами и уменьшение риска обострений заболевания. Симптомы БА, такие как свистящее дыхание, стеснение в груди, кашель, чувство нехватки воздуха, значительно отличаются по выраженности и частоте как в группе пациентов, так и у конкретного больного в разные периоды жизни. Низкий контроль над симптомами имеет сильную взаимосвязь с риском развития обострений БА [4], поэтому врач должен в первую очередь оценить уровень контроля над симптомами БА за последние 4 нед. [2, 11–13].

Несоблюдение режима лечения остается распространенным явлением в клинической практике [11]. В то время как эффективные профилактические препараты для лечения БА легко доступны, приверженность терапии является серьезной проблемой из-за убеждений пациентов относительно их болезни и лекарств. Одним из методов, повышающих приверженность лечению у больных БА, является внедрение программы для обмена текстовыми сообщениями, нацеленной на изменение мнения пациентов о болезнях и лекарствах [12]. В исследовании [12] принимали участие лица с БА ($n = 216$) в возрасте от 16 до 45 лет, оценка результатов проводилась через 6, 12, 18 нед., 6 и 9 мес. Установлено, что при использовании целевой программы текстовых сообщений (основная группа), включающей мнения о болезни и лекарствах, у пациентов увеличилась потребность в профилактических препаратах, укрепилась вера в долгосрочный прием и необходимость контроля над БА по сравнению с контрольной группой (во всех случаях – $p < 0,05$) [12]. У пациентов этой группы также значительно улучшилась приверженность лечению в течение периода наблюдения по сравнению с контрольной группой с относительным средним увеличением приверженности в течение периода наблюдения на 10 % ($p < 0,001$). Среди лиц, получающих > 80 % назначенных ингаляционных доз, 23,9 % составили больные контрольной группы vs 37,7 % – основной ($p < 0,05$) [12]. По мнению экспертов GINA, одним из наиболее существенных факторов, оказывающих влияние на контроль над БА, является нарушение правильной техники ингаляции, отмечаемое в 80 % случаев [2]. В этом отношении одним из наиболее привлекательных ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов является порошковый ингалятор Эллипта – один из немногих многодозовых ингаляторов из

представленных на российском фармакологическом рынке, снабженный счетчиком доз с индикатором числа оставшихся доз, при использовании которого предусмотрена активация дозы за 1 движение [13]. При этом минимальная скорость потока для эффективной ингаляции сравнительно небольшая — > 30 л / мин и практически выполнима больными, независимо от выраженности бронхообструктивно-го синдрома [13].

Причины отсутствия контроля над бронхиальной астмой

Одним из основных инструментов для оценки контроля над БА является широкоизвестный тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ), включающий 5-балльную оценку 5 вопросов, характеризующих симптомы БА за последние 4 нед. [14]. Максимальное число баллов — 25 — свидетельствует о полном контроле над БА, 20–24 балла — о частичном контроле, 16–19 баллов — о неконтролируемой БА, 5–15 баллов — об очень плохом контроле [14]. Экспертами GINA наряду с АСТ рекомендуется одновременно проводить оценку контроля над БА за последние 4 нед. в зависимости от частоты симптомов БА и потребности в средствах для их купирования в дневные и ночные часы, ночных пробуждений и ограничения активности из-за симптомов БА [2].

Опрос с использованием балльной оценки симптомов по опросникам АСТ и *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) является более чувствительным при оценке изменения уровня контроля над симптомами БА [15, 16]. Опросник АСТ имеет прогностическое значение, с его помощью можно достоверно определить вероятность обострений БА. Установлено, что результаты опросника АСТ достоверно коррелируют с частотой обострений БА ($p < 0,0001$) и обращений за неотложной медицинской помощью ($p < 0,0001$) в течение 6 мес., а сумма баллов по АСТ < 20 уже через 3 мес. коррелирует с необходимостью увеличения объема противоастматической терапии [17].

Комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов — основа базисной терапии бронхиальной астмы

Основная роль в базисной медикаментозной терапии принадлежит иГКС и ДДБА. Комбинированные препараты иГКС и ДДБА назначаются больным БА в соответствии с необходимой суточной дозой иГКС для достижения контролируемого течения заболевания. Комбинированные ингаляционные препараты, зарегистрированные в РФ для базисной терапии БА, представлены в табл. 2.

К новейшим ингаляционным фиксированным комбинациям иГКС / ДДБА принадлежит комбина-

Таблица 2
Некоторые фиксированные комбинированные ингаляционные препараты для лечения бронхиальной астмы
средней и тяжелой степени (ступени III, IV, V)
Table 2
Some fixed inhaled combinations for treatment of moderate to severe asthma (steps 3, 4, and 5)

Дозы	Лекарственное средство (ингаляционное устройство)						
	вилантерол / флутиказона фураат (Эллипта)	салметерол / флутиказона пропионат (ДАИ)	салметерол / флутиказона пропионат (Мультидиск)	формотерол / беклометазона дипропионат (ЭМД ДАИ)	формотерол / мометазона фураат (ДАИ)	формотерол + будесонид, (Аэролайзер)*	формотерол / будесонид, (Турбухалер)
Комбинированные препараты для лечения БА средней тяжести (ступень III)							
Ингаляционная доза, мкг	22 / 92	25 / 125	50 / 100	6 / 100	5 / 100	12 + 200	4,5 / 160
Разовая доза, мкг	22 / 92	25 / 125	50 / 100	6 / 100	5 / 100	12 + 200	4,5 / 160
Частота приема в сутки	1 доза 1 раз	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза
Суточная доза, мкг	22 / 92	50 / 250	100 / 200	12 / 200	10 / 200	24 + 400	9,0 / 320
Комбинированные препараты для лечения БА тяжелой степени (ступень IV)							
Ингаляционная доза, мкг	22 / 92	25 / 250	50 / 250	6 / 100	5 / 200	12 + 400	4,5 / 160
Разовая доза, мкг	22 / 92	25 / 250	50 / 250	6 / 100	5 / 200	12 + 400	4,5 / 160
Частота приема в сутки	1 доза 1 раз	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	2 дозы 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	2 дозы 2 раза
Суточная доза, мкг	22 / 92	50 / 500	100 / 500	24 / 400	10 / 400	24 + 800	18 / 640
Комбинированные препараты для лечения БА тяжелой степени (ступень V)							
Ингаляционная доза, мкг	22 / 184	25 / 250	50 / 500	6 / 100	5 / 200	12 + 400	9 / 320
Разовая доза, мкг	22 / 184	25 / 250	50 / 500	6 / 100	5 / 200	12 + 400	9 / 320
Частота приема в сутки	1 доза 1 раз	2 дозы 2 раза	1 доза 2 раза	2 дозы 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза
Суточная доза, мкг	22 / 184	100 / 1000	100 / 1 000	12 / 400	10 / 400	24 / 800	18 / 640

Примечание: ЭМД ДАИ — экстрамелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; * — раздельная комбинация.

Note. *, free combination.

ция вилантерол (ВИ) / флутиказона фураат (ФФ), одной из отличительных особенностей которого от других комбинированных иГКС / ДДБА является 24-часовое высокоэффективное действие, позволяющее применять препарат 1 раз в сутки. Далее будут рассмотрены характерные черты ФФ и ВИ, составляющие фиксированную комбинацию препарата.

ФФ является иГКС с улучшенными фармакологическими свойствами, обладает максимальной аффинностью и селективностью к ГКС-рецепторам, обеспечивая увеличение эффективности по сравнению с другими иГКС, выраженной продолжительностью действия (≤ 30 ч) и низкой системной биодоступностью, обеспечивая благоприятный профиль безопасности [18]. В свою очередь, ВИ — ДДБА с быстрым началом действия (через 5,8 мин), обладающий ультрадлительным высокоэффективным бронхолитическим действием (24 ч) благодаря более высокой селективности к β_2 -адренорецепторам по сравнению с формотеролом и индакатеролом и благоприятным профилем безопасности [19].

Истинная клиническая ценность и эффективность препарата могут быть продемонстрированы только по результатам контролируемого открытого клинического исследования, проведенного в условиях повседневной клинической практики. Известно, что результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных в условиях повседневной клинической практики, рассматриваются с иной точки зрения по сравнению с традиционными РКИ, в которых принимают участие специально подобранные пациенты, склонные реагировать на лечение. В свою очередь, в РКИ в условиях повседневной клинической практики включаются больные широкой популяции, с реальными сопутствующими заболеваниями и образом жизни [20, 21]. Полученные данные могут заинтересовать не только исследователей и научных работников, но и практикующих врачей, как, например, РКИ, проведенное в условиях повседневной клинической практики, известное как Солфордское исследование легких у больных БА (*Salford Lung Study, SLS-Asthma*) [22].

SLS-Asthma позиционируется как первое в пульмонологии РКИ III фазы, дизайн которого воспроизводил реальную клиническую практику, целью которого являлось определение истинных потенциальных выгод от применения новых подходов к лечению в условиях максимально отражающих популяцию пациентов, репрезентативную для повседневной клинической практики [22].

В открытом проспективном в параллельных группах РКИ *SLS-Asthma*, проведенном в 74 клиниках Солфорда и Южного Манчестера, оценивался клинически значимый ответ комбинации ВИ / ФФ по сравнению с терапией иГКС или иГКС + ДДБА у больных БА в возрасте 18 лет и старше. Протоколом исследования предусматривалось 52-недельное наблюдение со сбором информации об эффективности и безопасности терапии в режиме реального времени и оценкой конечных точек на 12-й, 24-й,

40-й неделях (пациенты опрашивались по телефону) и через 12 мес. терапии. При рандомизации все пациенты случайным образом были распределены на 2 группы — больные, получающие комбинацию ВИ / ФФ 22 / 92 мкг или 22 / 184 мкг 1 раз в день в соответствии с оценкой тяжести БА и назначением врача общей практики (1-я группа), или лица, продолжающие использовать поддерживающую базисную терапию (2-я группа). В 1-й группе проводилось сравнение комбинации ВИ / ФФ с монотерапией иГКС, во 2-й — сравнение ВИ / ФФ и комбинации других иГКС / ДДБА 2 раза в день [22]. Все пациенты стратифицированы по данным АСТ (≥ 20 , 16–19 или ≤ 15 баллов), затем пациенты страт 16–19 и ≤ 15 баллов составили популяцию для первичного анализа эффективности, т. к. оказались неконтролируемыми. В обеих группах разрешалось назначать любые другие противоастматические препараты в дополнение или вместо текущей терапии, кроме комбинации ВИ / ФФ в группе терапии иГКС или иГКС + ДДБА.

Критериями первичной конечной точки эффективности являлись достижение по АСТ ≥ 20 баллов или повышение баллов по АСТ от исходного уровня на ≥ 3 через 24 нед. терапии. Данный показатель оценивался только у больных с исходной суммой баллов по АСТ < 20 . В исследовании, опубликованном *M.Schatz et al.*, показано, что минимальным клинически значимым различием при изменении уровня контроля над БА по данным АСТ признан показатель 3 балла [23].

Для участия в исследовании *SLS-Asthma* отобраны пациенты с БА ($n = 4\,725$), из которых 4 233 рандомизированы для лечения комбинацией ВИ / ФФ ($n = 2\,114$) и терапии иГКС или иГКС + ДДБА ($n = 2\,119$). Общий исходный результат по АСТ < 20 баллов отмечен у 3 026 (71 %) больных. Распределение больных БА в зависимости от объема терапии представлено в табл. 3.

Неконтролируемая БА установлена в 71 % случаев; комбинацию ВИ / ФФ получали 65 %, другие иГКС / ДДБА — 64 % больных. У 90 % пациентов регистрировались дневные симптомы ≥ 2 раз за последнюю неделю, у 50 % — ночные симптомы. Группы лечения были сопоставимы по возрасту, полу, статусу курения, индексу массы тела и исходному показателю общего балла по АСТ.

Таблица 3
Распределение больных бронхиальной астмой в зависимости от объема и наименования терапии в исследовании SLS-Asthma; n (%)

Table 3
Distribution of patients with asthma according to amount of drugs and certain inhalers in SLS-Asthma trial; n (%)

Распределение больных	Объем и наименование терапии			
	ВИ / ФФ 22 / 92 мкг	ВИ / ФФ 22 / 184 мкг	иГКС	иГКС / ДДБА
	1 380 (65)	734 (35)	762 (36)	1 357 (64)

Примечание: ВИ / ФФ — вилантерол / флутиказона фураат; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты.

Отличительной особенностью открытого перспективного РКИ *SLS-Asthma*, организованного в условиях реальной клинической практики, явилось включение в число участников лиц с различной сопутствующей патологией. Так, в группы больных, получающих комбинацию ВИ / ФФ и стандартную терапию, вошли активные курильщики (по 20 % в каждой группе), лица с ожирением (43 и 42 % соответственно), гипертонией (по 26 % в каждой группе), ишемической болезнью сердца (по 5 % в каждой группе) и сахарным диабетом (9 и 10 % соответственно).

Критериями исключения являлись только угрожающие для жизни астматические состояния, хроническая обструктивная болезнь легких или другое неконтролируемое / клинически значимое заболевание с неблагоприятным прогнозом.

Новые результаты *SLS-Asthma* опубликованы в августе 2018 г. в журнале «*Respiratory Medicine*» [24]. Из 4 233 рандомизированных больных исследование завершили 3 866 (91 %). Модификация терапии в ходе исследования отмечена в обеих группах. В группе ВИ / ФФ терапия изменялась у 463 (22 %) пациентов, из них 381 (18 %) больной переведен на поддерживающую терапию, а в группе терапии другими иГКС + ДДБА или иГКС модификация препаратов базисной терапии отмечена у 376 (18 %) и 3 (< 1 %) назначена комбинация ВИ / ФФ (отклонение от протокола).

В каждой из групп терапии определена доля больных, ответивших на лечение:

- достижением хорошего контроля над БА (АСТ ≥ 20 баллов);
- увеличением суммы баллов на АСТ ≥ 3 .

Кроме этого, оценено влияние каждого вида терапии на качество жизни (КЖ) и рабочую продуктивность. Для этой цели использовались следующие дополнительные валидизированные опросники:

- стандартизованный опросник для оценки КЖ больных БА (*The Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ [S]) [25, 26];
- опросник для оценки нарушения активности и рабочей продуктивности у больных БА (*Work Productivity and Activity Impairment: Asthma Questionnaire*, WPAI: Asthma) [27];
- Европейский опросник для оценки КЖ (*EuroQol 5-Dimensions 3-Levels Questionnaire*, EQ-5D-3L) [28].

Результаты Солфордского исследования

Достижение контроля над БА по АСТ [15]. Отдельная оценка каждого из вариантов ответа на лечение на 24-й неделе выполнялась в популяции для первичного анализа эффективности (больные с частично контролируемой или неконтролируемой БА). По результатам исследования показано, что доля больных, достигших порогового значения суммы баллов АСТ > 20 (хороший контроль), составила 51 % в группе ВИ / ФФ и 36 % – в группе терапии другими иГКС + ДДБА или иГКС. Доля больных с увеличе-

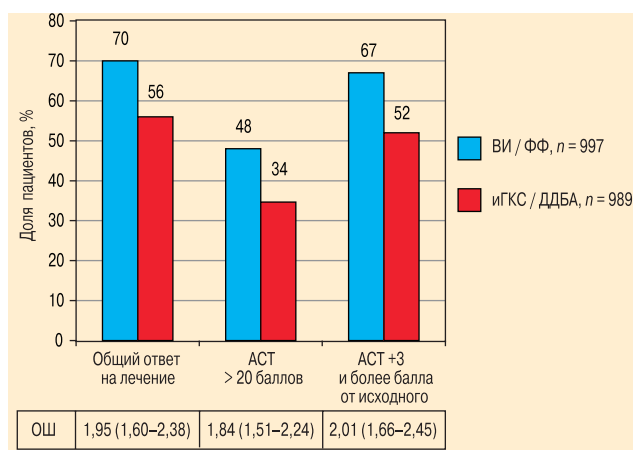


Рис. 1. Общий ответ на терапию по результатам АСТ и отдельные варианты ответа – сравнение комбинации вилантерол / флутиказона фуорат с другими комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов 2 раза в сутки [28]

Примечание: АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фуорат; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ОШ – скорректированное отношение шансов; в скобках – 95%-ный доверительный интервал.

Figure 1. General response to the treatment according to ACT test and particular types of response; a comparison between vilanterol/fluticasone furoate combination and other combinations of inhaled steroids/long-acting beta-2-agonists b.i.d. [28]

нием суммы баллов АСТ > 3 составила 68 и 52 % соответственно. При раздельном сравнении в подгруппах пациентов, получавших до включения в исследование иГКС и другие иГКС / ДДБА 2 раза в сутки, получены аналогичные результаты (рис. 1). Так, проведен анализ влияния ВИ / ФФ на симптомы БА и другие компоненты АСТ, в т. ч. одышку и пробуждения ночью или ранним утром из-за БА. В результате этого субанализа у получавших ВИ / ФФ отмечено увеличение суммы баллов по АСТ по всем областям по сравнению с лицами, продолжавшими терапию иГКС + ДДБА.

Вероятность улучшения контроля над БА на каждом визите в сравнении с предыдущим оценивалась в общей популяции пациентов. Примечательно, что у больных, у которых была начата терапия ВИ / ФФ, она была выше, чем в общей группе другими иГКС + ДДБА или иГКС терапии, а также в подгруппах иГКС и других иГКС / ДДБА. Полученные результаты не зависели от исходного уровня контроля над БА (хороший, частичный, отсутствие контроля). Напротив, у больных, у которых ранее проводимая терапия была продолжена, вероятность сохранения недостаточного контроля над заболеванием или его ухудшения была выше.

Оценка качества жизни по опроснику *Asthma Quality of Life Questionnaire* [25, 26]. Среднее изменение общей суммы баллов по данным опросника *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), как и доля больных, ответивших на лечение увеличением суммы баллов AQLQ на $\geq 0,5$ от исходного значения, также были выше в группе получавших ВИ / ФФ по сравнению с терапией другими иГКС + ДДБА или иГКС. Данные, свидетельствующие о преимуществе комбинации ВИ / ФФ по всем доменам AQLQ (ограничение активности, симптомы, нарушения эмоциональной

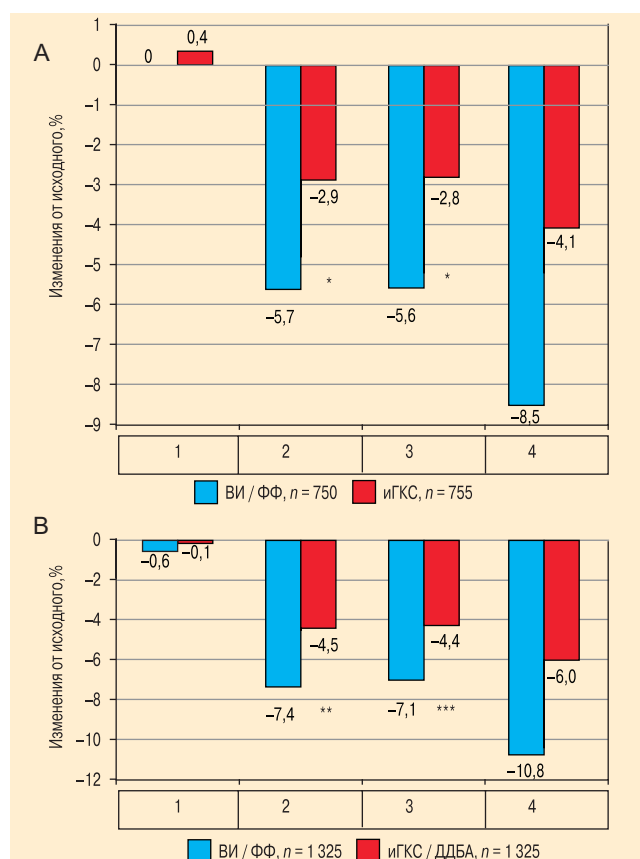


Рис. 2. Изменение рабочей продуктивности по опроснику *Work Productivity and Activity Impairment: Asthma Questionnaire* (WPAI: *Asthma*) на 52-й неделе: А – при сравнении комбинации вилантерол / флутиказона фуоат с ингаляционными глюкокортикостероидами, В – ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующие β_2 -агонисты 2 раза в сутки [28]

Примечание: ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фуоат; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; 1 – доля рабочего времени, пропущенного в связи с заболеванием, %; 2 – доля рабочего времени, в течение которого из-за заболевания была снижена производительность труда, %; 3 – общая доля рабочего времени, в течение которого работник не мог адекватно выполнять трудовые обязанности, %; 4 – доля времени, в течение которого была нарушена повседневная активность, %; * – $p < 0,001$; ** – $p = 0,007$; *** – $p = 0,019$; приведены изменения показателей в ходе лечения, %.

Figure 2. Change in workplace productivity according to WPAI questionnaire at week 52: A, comparison between vilanterol/fluticasone furoate combination and inhaled steroids; B, inhaled steroids/long-acting beta-2-agonists b.i.d. [28]

Notes. 1, a part of time off-work due to the disease, %; 2, a part of work time with decreased workplace productivity due to the disease, %; 3, the total part of work time when an employee could not perform the work, %; 4, a part of time with decreased daily activity; * – $p < 0,001$; ** – $p = 0,007$; *** – $p = 0,019$; change in parameters after the treatment compared to baseline, %.

сферы и влияние факторов внешнего окружения), получены как в общей популяции, так и по отдельности в подгруппах иГКС и других иГКС / ДДБА ($p < 0,001$ для всех сравнений).

Изменение рабочей продуктивности по опроснику *Work Productivity and Activity Impairment: Asthma Questionnaire* [27]. Изменение рабочей продуктивности по опроснику *Work Productivity and Activity Impairment: Asthma Questionnaire* (WPAI: *Asthma*) в ходе лечения представлено на рис. 2.

К концу исследования у пациентов, получавших комбинацию ВИ / ФФ, производительность труда и бытовая активность восстанавливались в большей степени, чем при стандартной терапии в целом, а также при использовании иГКС и других иГКС / ДДБА по отдельности.

Изменение статуса здоровья по данным Европейского опросника для оценки КЖ (*EuroQol 5-Dimensions 3-Levels Questionnaire – EQ-5D-3L*) [28]. Изменение статуса здоровья по данным опросника *EQ-5D-3L* в ходе терапии свидетельствовало о более высокой эффективности комбинации ВИ / ФФ. Оценивалась доля больных, отметивших пункт «Отсутствие проблем» по каждому из модулей опросника. Статистически значимые различия в пользу комбинации ВИ / ФФ получены для таких доменов, как «Мобильность», «Повседневная активность» и «Боль / дискомфорт». По доменам «Способность к самообслуживанию» и «Тревожность / депрессия» различий между группами не отмечено. Разница в изменении общего среднего балла опросника оказалась статистически незначимой, однако динамика самочувствия по его визуальной аналоговой шкале (*EuroQol-Visual Analogue Scales – EQ-VAS*) через 52 нед. была лучше на фоне терапии ВИ / ФФ ($p = 0,007$). Разница для отдельных подгрупп терапии была сходной, но статистически значимой только для сравнения комбинации ВИ / ФФ с другими иГКС / ДДБА ($p = 0,024$).

Таким образом, по результатам Солфордского исследования (*SLS-Asthma*) показано, что перевод больных БА на терапию комбинацией ВИ / ФФ (Релвар® Эллипта®) обеспечивает более высокие результаты по сравнению с продолжением ранее проводимой терапии иГКС или другими иГКС / ДДБА. Положительные результаты получены не только в отношении достижения контроля над БА, применение указанной терапии достоверно способствует повышению КЖ, производительности труда и способности выполнять бытовые задачи. Особенности дизайна исследования *SLS-Asthma* (минимальное количество критериев исключения и минимальное вмешательство исследователей в работу лечащего врача) позволяют предположить, что преимущество Релвар® Эллипта® может быть реализовано в широкой популяции больных БА в реальной клинической практике.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- при терапии ВИ / ФФ стабильно улучшается КЖ и рабочая продуктивность у больных БА по сравнению с терапией другими иГКС + ДДБА или иГКС;
- вероятность улучшения контроля над БА на фоне терапии ВИ / ФФ оказалась выше, чем при проведении терапии другими иГКС + ДДБА и не зависела от исходного уровня контроля над БА;
- доказанные в условиях реальной клинической практики преимущества ВИ / ФФ отмечались при сравнении как с подгруппой получавших иГКС, так и иГКС / ДДБА 12-часового действия;
- согласно рекомендациям GINA (2018) и новой версии GINA (2019), низкие дозы иГКС в комбинации ВИ / ФФ 22 / 92 мкг рекомендуются

в качестве базисной терапии для достижения контроля над БА в объеме III и IV ступеней; высокие дозы ИГКС в комбинации ВИ / ФФ 22 / 184 мкг — при необходимости назначения базисной терапии в объеме IV–V ступеней [2, 29].

Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании ЗАО «Глаксо Смит Кляйн Трейдинг» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций (*Good Publication Practice*).

Acknowledgements

This publication is supported by ZAO "GlaxoSmithKline Trading", Russia, according to the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

Литература / References

1. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/WMS-FINAL-GINA-2018-Appendix_v1.3.pdf
3. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 9: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
4. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 66–74. DOI: 10.1183/09059180.00008111.
5. Iwanaga T., Kumar, M., Goren, A. et al. Cross sectional patient — reported survey on asthma control and associated burdens in Japanese patients with asthma in 2013. *Ther. Res.* 2015; 36 (3): 235–246.
6. FitzGerald J.M., Boulet L.P., McIvor R.A. et al. Asthma control in Canada remains suboptimal: the Reality of Asthma Control (TRAC) study. *Can. Respir. J.* 2006; 13 (5): 253–259. DOI: 10.1155/2006/753083.
7. Mintz M., Gilsenan A.W., Bui C.L. et al. Assessment of asthma control in primary care. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (10): 2523–2531. DOI: 10.1185/03007990903218655.
8. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care. Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
9. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93. / Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. [A control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study]. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
10. Haughney J., Price D., Kaplan A. et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons of poor control. *Respir. Med.* 2008; 102 (12): 1681–1693. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.08.003.
11. Nose M., Barbui C., Gray R., Tansella M. Clinical interventions for treatment non-adherence in psychosis: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2003; 183 (3): 197–206. DOI: 10.1192/bjp.183.3.197.
12. Petrie K.J., Perry K., Broadbent E., Weinman J. A text message programme designed to modify patients' illness and treatment beliefs improves self-reported adherence to asthma preventer medication. *Br. J. Health Psychol.* 2012; 17 (1): 74–84. DOI: 10.1111/j.2044-8287.2011.02033.x.
13. Grant A.C., Walker R., Hamilton M., Garrill K. The ELLIP-TA® dry powder inhaler: design, functionality, in vitro dosing performance and critical task compliance by patients and caregivers. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (6): 474–485. DOI: 10.1089/jamp.2015.1223.
14. Asthma Control Test. Available at: <http://www.asthma.com/additional-resources/asthma-control-test.html>
15. Thomas M., Kay S., Pike J. et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (1): 41–49. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00010.
16. O'Byrne P.M., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (2): 269–276. DOI: 10.1183/09031936.00124009.
17. Ko F.W., Hui D.S., Leung T.F. et al. Evaluation of the asthma control test: a reliable determinant of disease stability and a predictor of future exacerbations. *Respirology*. 2012; 17 (2): 370–378. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02105.x.
18. Valotis A., Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir. Res.* 2007; 8: 54–62. DOI: 10.1186/1465-9921-8-54.
19. Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 344 (1): 218–230. DOI: 10.1124/jpet.112.198481.
20. New J.P., Bakerly N.D., Leather D., Woodcock A. Obtaining real-world evidence: the Salford Lung Study. *Thorax*. 2014; 69 (12): 1152–1154. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205259.
21. Vestbo J., Leather D., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate–vilanterol for COPD in clinical practice. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (13): 1253–1260. DOI: 10.1056/NEJMoa1608033.
22. Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open label, parallel group, and randomized controlled trial. *Lancet*. 2017; 390 (10109): 2247–2255. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32397-8.
23. Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 549–556. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.011.
24. Svedater H., Jones R., Bosanquet N. et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. *Respir. Med.* 2018; 141: 198–206. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.003.
25. Marks G.B., Dunn S.M., Woolcock A.J. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46 (10): 1103–1111.
26. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M. et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999; 115 (5): 1265–1270. DOI: 10.1378/chest.115.5.1265.
27. Reilly M.C., Zbrozek A.S., Dukes E.M. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993; 4 (5): 353–365. DOI: 10.2165/00019053-199304050-00006.
28. EQ-5D® Is a Standardized Instrument for as a Measure of Health Outcome. EQ-5D Instrument. EuroQol 5-Dimensions 3-Levels Questionnaire, EQ-5D-3L. Available at: <https://euroqol.org/>
29. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <http://www.ginasthma.org/>

Поступила 14.05.19
Received May 14, 2019

Эмболия легочной артерии полиметилметакрилатом (костным цементом) при проведении чрескожной вертебропластики (обзор литературы и описание клинических случаев)

А.И.Синопальников¹, И.Е.Тюрин¹, С.Н.Швайко², Ж.В.Шейх^{1,2}, Л.В.Морозова², И.П.Смирнов¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Информация об авторах

Синопальников Александр Игоревич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-82-16; e-mail: aisyn@list.ru

Тюрин Игорь Евгеньевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 324-71-44; e-mail: igortyurin@gmail.com

Швайко Светлана Николаевна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 728-83-54; e-mail: s.shvaiko@mail.ru

Шейх Жанна Владимировна — д. м. н., профессор кафедры рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением компьютерной томографии, врач-рентгенолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 740-57-67; e-mail: zhanna.sheikh@mail.ru

Морозова Лариса Викторовна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 728-83-54; e-mail: mlarisa143@gmail.com

Смирнов Игорь Павлович — ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-82-16; e-mail: smip@ya.ru

Резюме

Чрескожная вертебропластика (ЧКВП) — малоинвазивное вмешательство, широко распространенное в настоящее время при лечении болевого синдрома, обусловленного переломами тел позвонков на почве остеопороза, травмы или их опухолевого поражения. Несмотря на минимальную инвазивность (ЧКВП заключается во введении полиметилметакрилата через ножку дуги в тело позвонка с целью восстановления его высоты, стабилизации костных трабекул и облегчения / купирования болевого синдрома), данный метод характеризуется немалым числом осложнений, которые в большинстве случаев не имеют серьезного клинического значения. К числу потенциально серьезных осложнений ЧКВП относится эмболия легочной артерии (ЭЛА) полиметилметакрилатом (костным цементом), проявления которой отличаются разнообразием — от случайной рентгенологической находки в послеоперационном периоде до пусть редких, но жизнеугрожающих эпизодов экстравазации («утечки») цемента, заканчивающихся фатально. В представленном обзоре литературы обсуждаются вопросы эпидемиологии, патогенеза ЭЛА при ЧКВП, клинко-рентгенологические варианты данного осложнения и подходы к его лечению. В статье также приведены 2 клинических примера ЭЛА у пациентов, перенесших ЧКВП по поводу гемангиомы тел позвонков с выраженным болевым синдромом.

Ключевые слова: чрескожная вертебропластика, легочная эмболия полиметилметакрилатом.

Для цитирования: Синопальников А.И., Тюрин И.Е., Швайко С.Н., Шейх Ж.В., Морозова Л.В., Смирнов И.П. Эмболия легочной артерии полиметилметакрилатом (костным цементом) при проведении чрескожной вертебропластики (обзор литературы и описание клинических случаев). *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 353–359. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-353-359

Pulmonary embolism with polymethyl methacrylate (bone cement) after percutaneous vertebroplasty (a review of literature and case reports)

Aleksandr I. Sinopal'nikov¹, Igor' E. Tyurin¹, Svetlana N. Shvayko², Zhanna V. Sheykh^{1,2}, Larisa V. Morozova², Igor' P. Smirnov¹

- 1 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;
2 – S.P.Botkin Moscow City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: Vtoroy Botkinskiy proyezd 5, Moscow, 125284, Russia

Author information

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education; tel.: (499) 728-82-16; e-mail: aisyn@list.ru

Igor' E. Tyurin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Radiology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495)324-71-44; e-mail: igortyurin@gmail.com

Svetlana N. Shvayko, Candidate of Medicine, Head of Pulmonology Department, S.P.Botkin Moscow City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 728-83-54; e-mail: s.shvaiko@mail.ru
Zhanna V. Sheykh, Doctor of Medicine, Professor, Department of Radiology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; Head of Department of Computed Tomography, S.P.Botkin Moscow City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (499)740-57-67; e-mail: zhanna.sheikh@mail.ru
Larisa V. Morozova, pulmonologist, Pulmonology Department, S.P.Botkin Moscow City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 728-83-54; e-mail: mlarisa143@gmail.com
Igor' P. Smirnov, Assistant Lecture, Department of Radiology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-82-16; e-mail: smip@ya.ru

Abstract

Percutaneous vertebroplasty (PVP) is a minimally invasive intervention widely used for relief of pain caused by osteoporotic, traumatic, or neoplastic vertebral fractures. During PVP, polymethyl methacrylate (bone cement) is injected directly into the vertebral body via a vertebral pedicle to partially restore the vertebral body height, to stabilize bone trabeculae and to alleviate pain. Though the procedure is minimally invasive, complications are not rare; however, mostly, they are not clinically significant. Potentially serious complications of PVP include pulmonary embolism with polymethyl methacrylate with variety of manifestations ranging from asymptomatic postoperative x-ray findings to life-threatening extravasation (cement "leakage") which is quite rare and fatal. Epidemiology, pathogenesis, clinical and radiological signs of pulmonary embolism in PVP and approaches to treatment are discussed in this review of literature. The article also describes two clinical cases of pulmonary embolism in patients underwent PVP for hemangioma of the vertebral body with severe pain syndrome are also described.

Key words: percutaneous vertebroplasty, pulmonary embolism, polymethyl methacrylate.

For citation: Sinopal'nikov A.I., Tyurin I.E., Shvayko S.N., Sheykh Zh.V., Morozova L.V., Smirnov I.P. Pulmonary embolism with polymethyl methacrylate (bone cement) after percutaneous vertebroplasty (a review of literature and case reports). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 353–359 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-353-359

В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни человека существенно возросло число компрессионных переломов тел позвонков, прежде всего на почве их опухолевых поражений и остеопороза [1]. Одним из востребованных подходов к ведению пациентов с болевым синдромом при остеопоротических, травматических и неопластических переломах позвонков стала чрескожная вертебропластика (ЧКВП) [2–7], которая рассматривается, в частности, как метод выбора в лечении симптоматических гемангиом [8]. Метод ЧКВП, впервые предложенный *P.Galibert et al.* (1987) [9], заключается во введении полиметилметакрилата (цемента) через ножку дуги в тело позвонка с целью восстановления его высоты, стабилизации костных трабекул и облегчения / купирования болевого синдрома. Широкое распространение, которое данный метод приобрел в дальнейшем, объяснялось не только его эффективностью и малой инвазивностью, но и относительно небольшим числом интра- и послеоперационных клинически значимых осложнений, лишь в единичных случаях представлявших угрозу жизни. Так, например, при анализе 1 100 процедур ЧКВП, выполненных у 616 больных, те или иные осложнения выявлены в 42 % случаев, однако 99 % из них не являлись симптоматически демонстративными [10]. В целом частота клинически проявляющихся осложнений ЧКВП колеблется в широком диапазоне — от 0,5 до > 10 % [11–17], что связано с неодинаковой профессиональной компетенцией хирургов, разным числом оперированных пациентов, характером основного заболевания. Так, наибольшая частота осложнений процедуры наблюдается при опухолевых поражениях тел и объясняется деструкцией замыкающей пластинки и гиперваскуляризацией [18, 19]), объемом акрилата (цемента), вводимого в тело компримированного / пораженного позвонка и т. п. (см. таблицу).

В указанном в таблице перечне особое место занимают эмболии легочной артерии (ЭЛА) фрагментами костного цемента, попадающими в пара-

вертебральную венозную систему, и далее, через *v. azugos* и нижнюю полую вену достигающими легочного артериального русла [21–24].

Частота эмболии легочной артерии при чрескожной вертебропластике

Согласно результатам выборочных исследований, частота ЭЛА при ЧКВП весьма вариабельна — от 3,5 до 28,6 % [25, 26]. Подобные различия среди прочего объясняются тем, насколько активно врачи в послеоперационном периоде заняты поиском данного осложнения и какие диагностические методы при этом используются (у всех больных или выбо-

Таблица
Осложнения чрескожной вертебропластики [20]
Table
Complications of percutaneous vertebroplasty [20]

Аллергические реакции:
• на контрастное вещество
• на костный цемент и его компоненты
• на антибактериальные, цитостатические препараты
• медицинские препараты для анестезии и др.
Осложнения, связанные с хирургическим проведением игл:
• переломы или разрушения корнев дужек при проведении игл
• кровотечения
• ликворея
• повреждения анатомических образований при проведении игл (твёрдой мозговой оболочки, спинного мозга, корешков, сосудов)
Осложнения, связанные с введением костного цемента:
• выход цемента в эпидуральное пространство
• выход цемента в вены межпозвонкового промежутка и эпидуральные вены
• выход цемента в позвоночный канал и компрессия дурального мешка, спинного мозга и корешков
• преходящая артериальная гипотензия
• фиксация игл в теле позвонка при ранней полимеризации цемента
Эмболические осложнения:
• эмболия фрагментами костного цемента
• жировая эмболия при введении костного цемента в тело позвонка
Инфекционные осложнения

рочно). Так, например, если обследование ограничивается рентгенографией (РГ) органов грудной клетки (ОГК), то частота ЭЛА фрагментами костного цемента составляет 1,0–6,8 % [27], тогда как при проведении компьютерной томографии (КТ) частота случаев обнаружения подобной «находки» драматически возрастает — до 26 % [28]. Показательны в этом плане и результаты ретроспективного исследования, свидетельствовавшие о том, что, несмотря на крайнюю редкость определяемой рентгеноскопически экстравазации («утечки») костного цемента во время фактической процедуры ЧКВП (у 2 из 244 пациентов), по данным выполненной в послеоперационном периоде КТ наличие ЭЛА подтверждено в 23 (9,4 %) случаях [29].

Факторы риска эмболии легочной артерии при чрескожной вертебропластике

Корреляционные связи между возрастом и полом пациентов, количеством подвергнутых процедуре ЧКВП компримированных / пораженных позвонков, их локализацией, объемом костного цемента, вводимого в тело отдельного позвонка, особенностями оперативного вмешательства (уни- или бипедикулярный подходы) и частотой развития ЭЛА по данным проспективных исследований [28, 30] выявить не удалось. Однако имеются и свидетельства зависимости частоты ЭЛА от объема вводимого костного цемента [24] и числа «леченных» позвонков [31].

В случаях проведения ЧКВП больным с компрессионными переломами тел позвонков на почве остеопороза, травмы или злокачественного новообразования вероятность ЭЛА не удалось связать с этиологией поражения [28]. Эти результаты противоречат ранее полученным данным о большей частоте эмболических осложнений у пациентов с опухолевыми поражениями позвонков вследствие повреждения замыкательной пластинки и гиперваскуляризации [30, 32].

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных исследований по оценке факторов риска и предикторов ЭЛА у больных, перенесших ЧКВП [24].

Клинические проявления и исходы эмболии легочной артерии при чрескожной вертебропластике

В большинстве случаев ЭЛА у больных, подвергнутых ЧКВП, протекает бессимптомно [10, 27, 28, 30, 33]. Более того, согласно результатам проспективного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования VERTOS II в течение ближайшего года после перенесенного вмешательства пациенты, как правило, оставались «асимптоматичными» [28]. Этим обстоятельством объясняется тот факт, что в послеоперационном периоде РГ / КТ ОГК проводится скорее как исключение [27].

Размеры эмболов костного цемента колеблются в диапазоне 1–12 мм, локализуясь на перифе-

рии при отсутствии «избирательности» поражения (правое / левое легкое, верхние / средняя / нижние доли) [10, 28].

Имеются свидетельства того, что размеры и расположение депозитов костного цемента в легочных артериях остаются неизменным и по прошествии 1 года после проведения ЧКВП [34].

Как уже говорилось, клинические проявления ЭЛА при ЧКВП встречаются достаточно редко, их частота по данным отдельных исследований не превышает 1 % [35]. В тех немногочисленных случаях, когда наблюдается симптоматическое течение ЭЛА депозитами костного цемента, то, по данным систематического обзора 24 публикаций [26], посвященных изучению симптоматики и исходам ЭЛА при проведении ЧКВП и чрескожной баллонной кифопластики, самым частым симптомом данного осложнения является одышка, как правило, беспокоящая непродолжительное время и проходящая самостоятельно.

Помимо одышки, в ряду возможных клинических признаков ЭЛА упоминаются боли и тяжесть в груди, кашель, кровохарканье, головокружение, потливость и сердцебиение. В ходе физического обследования могут обратить на себя внимание цианоз, тахипноэ, гипотензия, нарушения сердечного ритма [36], дополняемые такими лабораторными данными, как повышение уровня D-димера в плазме крови, снижение сатурации кислородом, гипокапния [37].

Как правило, симптомы ЭЛА появляются спустя дни или недели после выполненной ЧКВП или кифопластики, гораздо реже — непосредственно при проведении самого вмешательства. Однако в отдельных случаях легочная эмболия фрагментами костного цемента клинически может обнаружить себя спустя месяцы и даже годы после перенесенной ЧКВП [31, 38, 39].

В единичных случаях описывается жизнеугрожающее течение ЭЛА при ЧКВП, осложняющейся развитием острого респираторного дистресс-синдрома, инфарктов легкого, гиперкапнии, остановки сердца и даже приводящей к смерти [30, 40].

Диагностика эмболии легочной артерии при чрескожной вертебропластике

Не будет преувеличением утверждать, что ЭЛА при ЧКВП относится к числу осложнений данной операции, вызывающих наибольшее беспокойство. Поскольку абсолютное большинство эпизодов этого осложнения протекают бессимптомно / малосимптомно, то до настоящего времени общепринятого диагностического протокола не существует [31]. При этом наиболее распространенными методами визуализации эмболической окклюзии ветвей легочной артерии депозитами костного цемента являются РГ и КТ ОГК. Некоторые авторы настаивают на проведении РГ ОГК в первые 24 ч после ЧКВП, оправдывая предлагаемый стандартизованный скрининг частотой ЭЛА и возможными последствиями некоторых из них [24]. Безусловно, данный подход был

бы полезным при раннем обнаружении ЭЛА [31]. Что же касается КТ ОГК, то ее использование в качестве рутинного инструмента скрининга остается под вопросом, поскольку, характеризуясь более высокой чувствительностью, при КТ пациент подвергается большей лучевой нагрузке [27].

В отличие от классической легочной тромбоэмболии, полиметилметакрилат (костный цемент) обладает значительно более высокой плотностью по сравнению с плотностью паренхимы легкого, что позволяет без особого труда распознавать ЭЛА у больных, перенесших ЧКВП, при проведении обычной РГ ОГК [37]. Чаще всего подобные эмболические осложнения ЧКВП описываются в виде единичных или множественных линейных или «ветвящихся» теней, реже — как участки затенения легочной ткани высокой плотности в проекции предполагаемого деления ветвей легочной артерии [30, 32, 34, 41]. В этом плане интересны результаты исследования *D.H.Cho et al.* [32], по результатам которых показано, что во всех случаях визуализации ЭЛА при ЧКВП при использовании КТ ОГК соответствующие фрагменты костного цемента удавалось распознать и при анализе обычной РГ ОГК. Это позволило сделать аргументированный вывод о том, что при диагностике ЭЛА костным цементом тщательное изучение качественных РГ может быть столь же информативным, как и КТ ОГК [32]. При этом подчеркивается, что ввиду высокой плотности полиметилметакрилата проведение КТ у пациентов, перенесших ЧКВП, обычно не предполагает рентгенконтрастного усиления, являющегося обязательным условием протокола исследования при подозрении на легочную эмболию на почве флелотромбоза.

В редких случаях при проведении КТ ОГК у пациентов с компрессионными переломами тел позвонков могут возникнуть затруднения в дифференциации ЭЛА костным цементом и кальцинированной гранулемы. Наличие гиперденсивного образования, меньшего по размеру, чем просвет соответствующей ветви легочной артерии, с высокой вероятностью свидетельствует в пользу внутрипросветного эмбола. Важен также анализ результатов РГ ОГК, предше-

ствовавшей ЧКВП, поскольку появление в послеоперационном периоде затенений высокой плотности должно рассматриваться как самостоятельный аргумент в пользу ЭЛА [10].

К числу дополнительных («опциональных») диагностических тестов следует отнести эхокардиографию (ЭхоКГ) для выявления вторичной легочной гипертензии и возможных нарушений внутрисердечной гемодинамики, а также функциональные исследования по оценке диффузионной способности легких [24].

В качестве наглядных иллюстраций приводятся клинические наблюдения.

Клинический пример № 1

Больная К. 58 лет 29.02.16 перенесла операцию ЧКВП по поводу гемангиомы тела позвонка L3, сопровождавшейся выраженным болевым синдромом. В послеоперационном периоде больная отметила появление интенсивных головных болей, головокружения, немотивированной слабости, чувства нехватки воздуха. Со слов больной, в тот период отмечался кратковременный эпизод снижения артериального давления до 90 / 60 мм рт. ст. Несмотря на указанные жалобы, дающие основание предполагать развитие эмболии легочной артерии депозитами костного цемента, каких-либо дополнительных исследований, в т. ч. РГ и / или КТ ОГК не выполнялось. Спустя 2 дня после проведенного оперативного вмешательства на фоне неполного обратного развития указанных симптомов больная была выписана из стационара.

В марте 2017 г. при проведении РГ ОГК в рамках диспансерного обследования выявлены линейные образования в проекции корня правого легкого высокой плотности, при этом в дальнейшем потребовалось проведение КТ ОГК (рис. 1). Характер КТ-изменений (высокоплотные включения в теле позвонка L3 и просвете сегментарных легочных артерий, повторяющих форму сосудов) с учетом анамнестических указаний на ранее перенесенную ЧКВП позволил утвердиться в диагнозе ЭЛА депозитами костного цемента. Каких-либо жалоб в тот период обследования больная не предъявляла. При проведении электрокардиографии и ЭхоКГ признаков легочной гипертензии и гемодинамической перегрузки правых отделов сердца не выявлено; систолическое давление в легочной артерии — 25 мм рт. ст. Показатели оксигенации по данным пульсоксиметрии составляли 97–98 %; десатурации при выполнении физической нагрузки (подъем на несколько маршей лестницы в привычном темпе) не отмечено.

Клинический пример № 2

Больной Н. 37 лет 02.08.18 перенес операцию ЧКВП в связи с вертеброгенным болевым синдромом на почве гемангиомы тела позвонка Th4. В послеоперационном периоде у пациента непродолжительное время отмечались кровохарканье, боли в правой



Рис. 1. Компьютерная томограмма области груди и живота больной К. 58 лет без внутривенного контрастирования: Проекция максимальной интенсивности: А — фронтальная, В — сагиттальная. Костный цемент в: 1 — теле позвонка L3, 2 — паравертебральных сосудах, 3 — легочных артериях

Figure 1. Native CT scans of the chest and the abdomen of the patient K., 58 years of age. The maximal intensity projection: A, frontal view; B, sagittal view. Bone cement is seen in: 1, L3 vertebral body; 2, paravertebral vessels; 3, pulmonary arteries

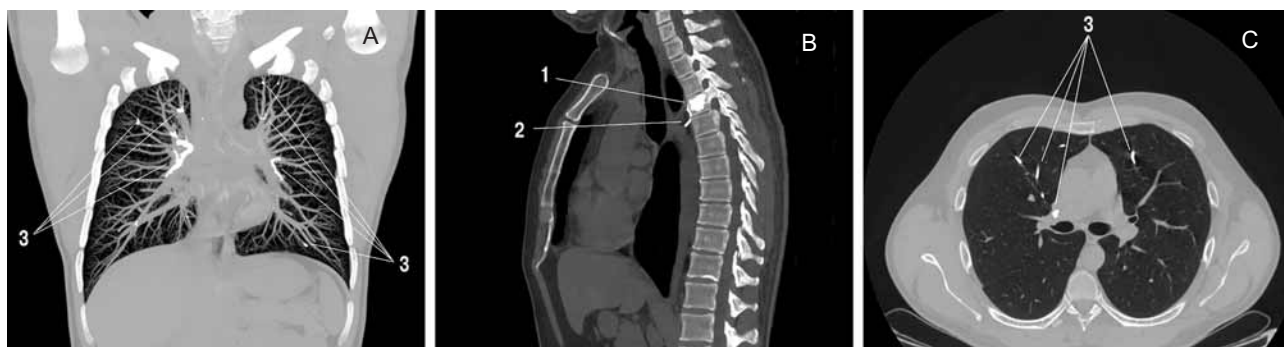


Рис. 2. Компьютерная томограмма области груди и живота больного Н. 37 лет без внутривенного контрастирования. Проекция максимальной интенсивности: А – фронтальная, В – сагиттальная, С – поперечная. Костный цемент в: 1 – теле Th3 позвонка, 2 – паравертебральных сосудах, 3 – долевых и сегментарных ветвях легочной артерии

Figure 2. Native CT scans of the chest and the abdomen of the patient N., 37 years of age. The maximal intensity projection: A, frontal view; B, sagittal view, C, axial view. Bone cement is seen in: 1, Th3 vertebral body; 2, paravertebral vessels; 3, lobar and segmental pulmonary arteries

половине грудной клетки, усиливающиеся при попытке глубокого вдоха и покашливании, затрудненное дыхание, описываемое пациентом как «стеснение в груди». Несмотря на характер предъявляемых пациентом жалоб, «подозрительных» в отношении ЭЛА, дополнительного обследования не проводилось; больной был выписан из стационара на следующий день после операции (03.08.18). При осмотре терапевтом спустя 14 дней после ЧКВП больной сообщил об эпизоде респираторного дискомфорта и не продолжил кровохарканье, в связи с чем была выполнена КТ ОГК (рис. 2), при которой выявлены высокоплотные включения в тело позвонка Th5, прилежащих к нему паравертебральных венах и просвете сегментарных легочных артерий, повторяющих форму сосудов. В ходе дополнительного ЭхоКГ-обследования признаков легочной гипертензии, нарушений внутрисердечной гемодинамики и гемодинамической перегрузки правых отделов сердца не выявлено. При возвращении к привычному ритму жизни, возобновлении занятиями спортом каких-либо неприятных субъективных ощущений больной не испытывал. Рекомендовано повторное КТ-исследование ОГК через 6 мес.

Представленные клинические наблюдения объединяет то обстоятельство, что в обоих случаях наблюдалась достаточно яркая клиническая манифестация ЭЛА фрагментами костного цемента в раннем послеоперационном периоде, но при этом ни одному из пациентов не выполнялась ни КТ, ни даже РГ ОГК, что позволило бы своевременно диагностировать это серьезное осложнение ЧКВП.

Ведение больных с эмболией легочной артерии при чрескожной вертебропластике

Поскольку до настоящего времени описываются лишь единичные случаи ЭЛА при ЧКВП, то естественно предположить отсутствие четкого терапевтического протокола в качестве общепринятого стандарта. Вместе с тем очевидна гетерогенность пациентов, переносящих данное осложнение:

- бессимптомная периферическая ЭЛА;
- симптоматическая периферическая ЭЛА;
- бессимптомная центральная ЭЛА;
- симптоматическая центральная ЭЛА

Указанное обстоятельство не может не оказывать влияния на краткосрочный и долгосрочный прогноз и различия в подходах к ведению больных данной категории [24].

Приведенное разделение базируется на привычной категоризации: окклюзия на уровне легочного ствола, правой или левой главных легочных арте-

рий – центральная ЭЛА; более дистальная локализация депозитов костного цемента – периферическая ЭЛА.

Наиболее распространенными являются следующие лечебные подходы [26, 27, 42, 43]:

- пациенты, отнесенные к 1-й группе (бессимптомная периферическая ЭЛА) не нуждаются в какой-либо терапии и подлежат лишь проспективному наблюдению. Вопрос о целесообразности назначения пациентам этой категории системной антикоагулянтной терапии до настоящего времени остается предметом дискуссии;
- пациентам, отнесенным ко 2-й (симптоматическая периферическая ЭЛА) и 3-й (бессимптомная центральная ЭЛА) группам, показано консервативное лечение, сходное с таковым при тромбозии ветвей легочной артерии – начальная гепаринотерапия с последующим переходом на оральные антикоагулянты (варфарин) в течение 3–6 мес.;
- развитие симптоматической центральной ЭЛА (пациенты 4-й группы) – показание для хирургической эмболектomie.

Заключение

По результатам анализа отдельных публикаций и единичных метаанализов / систематических обзоров можно с уверенностью утверждать, что частота ЭЛА при ЧКВП оказалась гораздо более высокой, чем это предполагалось. Данный факт представляется до некоторой степени неожиданным, поскольку при используемой в настоящее время технике проведения ЧКВП минимизируется вероятность попадания депозитов костного цемента в просвет ветвей легочной артерии.

Хотя абсолютное большинство ЭЛА протекают бессимптомно, врачи должны быть осведомлены, что те или иные проявления респираторного дискомфорта могут появиться спустя месяцы и даже годы после перенесенного вмешательства. Вероятно, помимо попадания костного цемента в полую вену и *v. azugos*, предстоит определить также другие предикторы и факторы риска ЭЛА при ЧКВП. Учитывая значительно превосходящую частоту ожида-

ния эмболических эпизодов, пусть и крайне редко оказывающихся жизнеугрожающими, оправданным представляется выполнение РГ ОГК в послеоперационном периоде во всех случаях. Полезность данной рекомендации увеличивается при доступности для сравнения данных предоперационного рентгенологического исследования.

В случаях, когда у пациента появляются респираторные симптомы или значимые отклонения витальных параметров (гипотензия, тахикардия и т. п.) и / или отмечена «утечка» костного цемента в процессе вмешательства, в послеоперационном периоде необходимо проведение КТ ОГК.

Среди врачей достигнуто согласие, что подходы к ведению пациентов с ЭЛА при ЧКВП должны основываться на наличии симптомов и локализации эмболов, но до настоящего времени стандартизованные диагностический и лечебный протоколы еще не созданы. Впрочем есть надежда, что они станут доступными в ближайшем будущем, учитывая растущий объем информации об этом осложнении ЧКВП, когда-то еще казавшимся необычным и маловероятным.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Hussain A., Erdek M. Vertebroplasty augmentation procedures: examining the controversy. *Pain. Physician.* 2013; 16 (5): E483–490.
- Khosla A., Diehn F.E., Rad A.E., Kallmes D.F. Neither subendplate cement deposition nor cement leakage into the disk space during vertebroplasty significantly affects patient outcomes. *Radiology.* 2012; 264 (1): 180–186. DOI: 10.1148/radiol.12112215.
- Kotwica Z., Saracen A. Early and long-term outcomes of vertebroplasty for single osteoporotic fractures. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2011; 45 (5): 431–435.
- Liebschner M.A., Rosenberg W.S., Keaveny T.M. Effects of bone cement volume and distribution on vertebral stiffness after vertebroplasty. *Spine.* 2001; 26 (14): 1547–1554.
- Saracen A., Kotwica Z. Treatment of multiple osteoporotic vertebral compression fractures by percutaneous cement augmentation. *Int. Orthop.* 2014; 38 (11): 2309–2312. DOI: 10.1007/s00264-014-2470-3.
- Wu A.M., Chi Y.L., Ni W.F. Vertebral compression fracture with intervertebral vacuum cleft sign: pathogenesis, image, and surgical intervention. *Asian. Spine. J.* 2013; 7 (2): 148–155. DOI: 10.4184/asj.2013.7.2.148.
- Yokoyama K., Kawanishi M., Yamada M., et al. Safety and therapeutic efficacy of the second treatment for new fractures developed after initial vertebroplasty performed for painful vertebral compression fractures. *Neurol. Res.* 2013; 35 (6): 608–613. DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000173.
- Hao J., Hu Z. Percutaneous cement vertebroplasty in the treatment of symptomatic vertebral hemangiomas. *Pain. Physician.* 2012; 15 (1): 43–49.
- Galibert P., Deramond H., Rosat P., Le Gars D. [Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty]. *Neurochirurgie.* 1987; 33 (2): 166–168 (in French).
- Saracen A., Kotwica Z. Complications of percutaneous vertebroplasty. An analysis of 1 100 procedures performed in 616 patients. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (24): e3850. DOI: 10.1097/MD.0000000000003850.
- Lee I.J., Choi A.L., Yie M.Y. et al. CT evaluation of local leakage of bone cement after percutaneous kyphoplasty and vertebroplasty. *Acta. Radiol.* 2010; 51 (6): 649–654. DOI: 10.3109/02841851003620366.
- Nieuwenhuijse M.J., van Erkel A.R., Dijkstra P.D. Cement leakage in percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures: identification of risk factors. *Spine. J.* 2011; 11 (9): 839–848. DOI: 10.1016/j.spinee.2011.07.027.
- Kao F.C., Tu Y.K., Lai P.L. et al. Inferior vena cava syndrome following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. *Spine.* 2008; 33 (10): E329–333. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31816f6a10.
- Yang J.H., Kim J.W., Park H.O. et al. Intracardiac foreign body (bone cement) after percutaneous vertebroplasty. *Korean. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 46 (1): 72–75. DOI: 10.5090/kjtcs.2013.46.1.72.
- Chung S.E., Lee S.H., Kim T.H. et al. Renal cement embolism during percutaneous vertebroplasty. *Eur. Spine. J.* 2005; 15 (Suppl. 5): 590–594. DOI: 10.1007/s00586-005-0037-0.
- Comstock B.A., Sitlani C.M., Jarvik J.G. et al. Investigational vertebroplasty safety and efficacy trial (INVEST): patient-reported outcomes through 1 year. *Radiology.* 2013; 269 (1): 224–231. DOI: 10.1148/radiol.1312 0821.
- Abdelrahman H., Siam A.E., Shawky A. et al. Infection after vertebroplasty or kyphoplasty. A series of nine cases and review of literature. *Spine. J.* 2013; 13 (12): 1807–1809. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.05.053.
- Corcos G., Dbjay J., Mastier C., et al. Cement leakage in percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: a retrospective evaluation of incidence and risk factors. *Spine.* 2014; 39 (5): E332–338. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000134.
- Tomé-Bermejo F., Piñera A.R., Duran-Álvarez C. et al. Identification of risk factors for the occurrence of cement leakage during percutaneous vertebroplasty for painful osteoporotic or malignant vertebral fractures. *Spine.* 2014; 39 (11): E693–700. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000294.
- Парфенов В.Е., Мануковский В.А., Кандыба Д.В. и др. Осложнения чрескожной вертебропластики. *Нейрохирургия.* 2008; (2): 48–53. / Parfenov V.E., Manukovskiy V.A., Kandyba D.V. et al. [Complications of percutaneous vertebroplasty]. *Neyrokhirurgiya.* 2008; (2): 48–53 (in Russian).
- Milojkovic N., Homsi S. Polymethylmethacrylate pulmonary embolism as a complication of percutaneous vertebroplasty in cancer patients. *J. Ark. Med. Soc.* 2014; 111 (7): 140–142.
- Wu Y.F., Lai C.C., Chao C.M. Severe pulmonary cement embolism. *J. Emerg. Med.* 2017; 53 (6): e139–140. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.08.035.
- Unal E., Balci S., Atceken Z. et al. Nonthrombotic pulmonary artery embolism: imaging findings and review of the literature. *Am. J. Roentgenol.* 2017; 208 (3): 505–516. DOI: 10.2214/AJR.16.17326.
- Ignacio J.M.F., Ignacio K.H.D. Pulmonary embolism from cement augmentation of the vertebral body. *Asian. Spine. J.* 2018; 12 (2): 380–387. DOI: 10.4184/asj.2018.12.2.380.
- El Saman A., Kelm A., Meier S. et al. Intraoperative PEEP-ventilation during PMMA-injection for augmented pedicle screws: improvement of leakage rate in spinal surgery. *Eur. J.*

- Trauma. Emerg. Surg.* 2013; 39 (5): 461–468. DOI: 10.1007/s00068-013-0319-x.
26. Krueger A., Bliemel C., Zettl R., Ruchholtz S. Management of pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature. *Eur. Spine. J.* 2009; 18 (9): 1257–1265. DOI: 10.1007/s00586-009-1073-y.
 27. Bliemel C., Buecking B., Struwer J. et al. Detection of pulmonary cement embolism after balloon kyphoplasty: should conventional radiographs become routine? *Acts. Orthop. Belg.* 2013; 79 (4): 444–450.
 28. Venmans A., Klazen C.A., Lohle P.N. et al. Percutaneous vertebroplasty and pulmonary cement embolism: results from VERTOS II. *Am. J. Neuroradiol.* 2010; 31 (8): 1451–1453. DOI: 10.3174/ajnr.A2127.
 29. Luetmer M.T., Bartholmai B.J., Rad A.E., Kallmes D.F. Asymptomatic and unrecognized cement pulmonary embolism commonly occurs with vertebroplasty. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32 (4): 654–657. DOI: 10.3174/ajnr.A2368.
 30. Kim Y.J., Lee J.W., Park K.W. et al. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: incidence, characteristics, and risk factors. *Radiology.* 2009; 251 (1): 250–259. DOI: 10.1148/radiol.2511080854.
 31. Bopparaju S., Varon J., Surani S. Pulmonary embolism with vertebral augmentation procedures. *Case Rep. Pulmonol.* 2013; 2013: 785307. DOI: 10.1155/2013/785307.
 32. Choe D.H., Marom E.M., Ahrar K. et al. Pulmonary embolism of polymethylmethacrylate during percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (4): 1097–1102. DOI: 10.2214/ajr.183.4.1831097.
 33. Venmans A., Lohle P.N., van Rooij W.J. et al. Frequency and outcome of pulmonary polymethylmethacrylate embolism during percutaneous vertebroplasty. *Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29 (10): 1983–1985. DOI: 10.3174/ajnr.A1269.
 34. Trumm C.G., Pahl A., Helmberger T.K. et al. CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty in spinal malignancy: technical results, PMMA leakages, and complications in 202 patients. *Skeletal. Radiol.* 2012; 41 (11): 1391–1400. DOI: 10.1007/s00256-012-1365-x.
 35. Habib N., Maniatis T., Ahmed S. et al. Cement pulmonary embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: an overview. *Heart Lung.* 2012; 41 (5): 509–511. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2012.02.008.
 36. Percutaneous vertebroplasty for treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures: an evidence-based analysis. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* 2010; 10 (19): 1–45.
 37. Wang L.J., Yang H.L., Shi Y.X. et al. Pulmonary cement embolism associated with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty: a systematic review. *Orthop. Surg.* 2012; 4 (3): 182–189. DOI: 10.1111/j.1757-7861.2012.00193.x.
 38. Rothermich M.A., Buchowski J.M., Bumpass D.B., Patterson G.A. Pulmonary cement embolization after vertebroplasty requiring pulmonary wedge resection. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014; 472 (5): 1652–1657. DOI: 10.1007/s11999-014-3506-0.
 39. Leitman D., Yu V., Cox C. Investigation of polymethylmethacrylate pulmonary embolism in patient ten years following vertebroplasty. *J. Radiol. Case Rep.* 2011; 5 (10): 14–21. DOI: 10.3941/jrcr.v5i10.815.
 40. Sinha N., Padegal V., Satyanarayana S., Santosh H.K. Pulmonary cement embolization after vertebroplasty, an uncommon presentation of pulmonary embolism: a case report and literature review. *Lung India.* 2015; 32 (6): 602–605. DOI: 10.4103/0970-2113.168119.
 41. Nooh A., Abduljabbar F.H., Abduljabbar A.H., Jarzem P. Pulmonary artery cement embolism after a vertebroplasty. *Case Rep. Orthop.* 2015; 2015: 582769. DOI: 10.1155/2015/582769.
 42. Duran C., Sirvanci M., Aydoğan M. et al. Pulmonary cement embolism: a complication of percutaneous vertebroplasty. *Acta Radiol.* 2007; 48 (8): 854–859. DOI: 10.1080/02841850701422153.
 43. Toru Ü., Coşkun T., Acat M. et al. Pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty. *Case Rep. Pulmonol.* 2014; 2014: 851573. DOI: 10.1155/2014/851573.

Поступила 26.02.19
Received February 26, 2019

Синдром желтых ногтей как редкая причина плеврального выпота

О.И.Балионис¹, Н.В.Трушенко^{1,2}, Ю.А.Ларченко¹, А.Г.Сухорукова¹

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

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

Информация об авторах

Балионис Ольга Игоревна – научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: balionis.oi@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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

Ларченко Юлия Александровна – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: larchenko_y@mail.ru

Сухорукова Александра Геннадиевна – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: freedreams77@gmail.com

Резюме

Синдром желтых ногтей (СЖН) – редкое заболевание неустановленной этиологии, обычно поражающее лиц пожилого возраста. Классический симптомокомплекс включает в себя изменение цвета ногтевых пластин, лимфедему, легочные проявления, такие как плевральный выпот, синусит, бронхит, бронхоэктазы, повторные пневмонии. Несмотря на то, что диагноз СЖН является в основном клиническим, основанным на присутствии характерных симптомов, из-за редкой встречаемости заболевание в подавляющем большинстве случаев остается недиагностированным в течение многих лет. В данной статье представлены клиническое наблюдение пациентки с СЖН, а также краткий обзор литературы по данной теме.

Ключевые слова: синдром желтых ногтей, плевральный выпот, лимфедема.

Для цитирования: Балионис О.И., Трушенко Н.В., Ларченко Ю.А., Сухорукова А.Г. Синдром желтых ногтей как редкая причина плеврального выпота. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 360–364. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-360-364

Yellow nail syndrome as a rare reason for pleural effusion

Ol'ga I. Balionis¹, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}, Yuliya A. Larchenko¹, Aleksandra G. Sukhorukova¹

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

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

Author information

Ol'ga I. Balionis, Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: balionis.oi@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

Yuliya A. Larchenko, Resident Physician, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: larchenko_y@mail.ru

Aleksandra G. Sukhorukova, Resident Physician, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: freedreams77@gmail.com

Abstract

Yellow nail syndrome is a rare disorder of unknown etiology that usually affects older adults. The classic clinical presentation includes nail discoloration, lymphedema and pulmonary manifestations (e.g. pleural effusion, sinusitis, bronchitis, bronchiectasia, recurrent pneumonia). Although the diagnosis of yellow nail syndrome is essentially a clinical one and based on the presence of characteristic findings, the disorder often remains undiagnosed for many years due to occasional occurrence. The present article describes the clinical case of yellow nail syndrome and a brief literature review on this issue.

Key words: yellow nail syndrome, pleural effusion, lymphedema.

For citation: Balionis O.I., Trushenko N.V., Larchenko Yu.A., Sukhorukova A.G. Yellow nail syndrome as a rare reason for pleural effusion. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 360–364 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-360-364

Синдром желтых ногтей (СЖН) – редкое заболевание неустановленной этиологии, характеризующееся триадой симптомов – характерное поражение ногтей, лимфедема, хронические респираторные симптомы, при этом к последним относятся рецидивирующий плевральный выпот, синусит, бронхит, бронхоэктазы, повторные пневмонии [1].

Впервые случай с характерным симптомокомплексом был описан *J.Heller* (1927) [2], затем *P.D.Samman*, *W.F.White* (1964) представлены клинические примеры наблюдения пациентов ($n = 13$) с желтым окрашиванием ногтей и лимфедемой [3]. В дальнейшем к указанному перечню симптомов *P.A.Emerson* добавлен плевральный выпот и тем

самым были определены основные компоненты триады [4].

Заболеваемость данной патологией составляет < 1 случай на 1 000 000 населения в год. В подавляющем большинстве случаев СЖН развивается у лиц старше 50 лет [5, 6], однако в литературе описаны случаи более раннего возникновения данного заболевания, в т. ч. у детей до 10 лет [7]. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших примерно равно [5].

Основным механизмом данного заболевания принято считать дисфункцию и / или аномалию со стороны лимфатической системы, чем можно объяснить лимфедему, рецидивирующие плевральные выпоты и характерную окраску ногтей. Однако причина поражения лимфатической системы остается неясной. В качестве экзогенного фактора развития данного синдрома рассматривается контакт с титаном, который может содержаться в косметике, солнцезащитных кремах, пищевых продуктах, медикаментах, а также в зубных имплантатах и суставных протезах. По результатам исследования *D.Nakagomi et al.* [8] наблюдались случаи обратного развития изменений ногтевых пластин у 90 % пациентов после окончания приема буцилламина (препарата, содержащего тиол и титан), хотя легочные симптомы и лимфедема регрессировали только у 1/3 пациентов. В литературе встречаются описания семейных случаев данного заболевания у сиблингов ($n = 2$) в одной семье и случаев ($n = 8$) заболевания среди братьев и сестер в 2 поколениях другой семьи [9–11].

Обычно изменения ногтевых пластин затрагивают верхние и нижние конечности и включают желтое окрашивание, утолщение и деформацию, замедление роста ногтевой пластины, отсутствие кутикулы, онихолизис [3]. Лимфедема встречается у 29–80 % пациентов, является первым клиническим проявлением синдрома примерно у 1/3 пациентов. Плевральный выпот, как правило, двусторонний, в 95 % случаев выпот представлен экссудатом, в 22 % — хилотораксом. Бронхоэктазы диагностируются примерно в 44 %, синуситы — в 14–83 % случаев, могут быть острыми и хроническими, наиболее часто представлены гайморитами [12]. Также в литературе описаны случаи хилезного асцита, гидроперикарда [13].

На основании ретроспективного анализа данных больных ($n > 150$), симптомы которых в публикациях трактовались как СЖН, *L. Valdes et al.* (2014) провели детальную оценку результатов лабораторного исследования плеврального выпота таких больных. По данным *L. Valdes et al.*, уровень pH плеврального выпота находился в интервале 7,35–7,80, среднее значение pH составило 7,45, при этом отмечено, что ни одного случая с низким значением pH не наблюдалось. Уровень белка плеврального выпота находился в диапазоне 16–94 г / л, при этом в 92 % случаев содержание белка превышало 30 г / л. Уровень лактатдегидрогеназы в среднем составлял 208 ед. / л, только в 2 случаях из описанных в литературе содержание лактатдегидрогеназы составило > 400 ед. / л. Среднее содержание глюкозы в плевральном выпо-

те равнялось 5,5 ммоль / л, только у 3 пациентов уровень глюкозы составил < 2,2 ммоль / л. Уровень холестерина плеврального выпота колебался от 1,1 до 4,4 ммоль / л [1].

Симптомокомплекс, характерный для СЖН, может осложнять ряд других заболеваний, таких как злокачественные новообразования, врожденный и приобретенный иммунодефицит, аутоиммунные и гематологические заболевания. Поэтому СЖН как самостоятельная нозологическая единица является скорее диагнозом исключения [12]. Для постановки диагноза необходимо наличие минимум 2 симптомов из триады, при этом поражение ногтей является облигатным симптомом. Все составляющие триады встречаются только у 27–60 % пациентов [13].

Ввиду отсутствия систематических исследований рекомендации по лечению данного заболевания окончательно не сформулированы, они базируются преимущественно на результатах описания небольшого числа клинических случаев.

Рекомендации по терапии СЖН в основном включают высокие дозы витамина Е. *S. Ayers Jr., R. Mihan* сообщает о случае полного разрешения всех симптомов триады у пациента на фоне терапии витамином Е 800 МЕ в сутки с последующим переходом на поддерживающую дозу 400 МЕ в сутки [14]. Тем не менее в более крупном исследовании [12] достоверного различия между группами пациентов, получающих терапию витамином Е и без таковой, не выявлено. По данным работ [15–17] описаны многообещающие результаты сочетания высоких доз токоферола (800–1 200 МЕ в сутки) и пульс-терапии (300–400 мг в неделю) противогрибковыми препаратами. В то же время монотерапия итраконазолом себя не зарекомендовала [17].

Лечение лимфедемы является обязательным, оно направлено на предотвращение необратимого разрастания соединительной ткани. Терапия диуретическими препаратами, как правило, не приводит к клиническому улучшению [7]. В 2 клинических случаях частичный регресс лимфедемы наблюдался после проведения 10-недельного курса лимфодренажного массажа каждой нижней конечности продолжительностью 45 мин в день с последующим компрессионным бинтованием. В более тяжелых случаях, рефрактерных к консервативной терапии, рекомендуется прибегать к хирургическим вмешательствам, включающим резекционные операции Хоманса (частичная дерматофасциолипэктомия) и Чарльза (иссечение измененной кожи, подкожной клетчатки, фасции и первичная аутодермопластика на мышцы свободным кожным лоскутом) [7, 18].

Консервативное лечение плеврального выпота включает в себя назначение октреотида, аналога соматостатина, подавляющего секрецию лимфы. В работах *G. Widjaja et al.* пациентам с плевральными выпотами назначалась терапия октреотидом в дозе 0,5 мг подкожно 2–3 раза в неделю с последующим переходом на препарат пролонгированного действия по 30 мг в месяц с положительным клиническим эффектом в виде разрешения хилезного плеврально-

го выпота и асцита и частичного разрешения нехилезных выпотов [19, 20]. Для рефрактерных плевральных выпотов рекомендуется выполнение плеврореза. Если при дообследовании выявляется дефект внутригрудного протока, то хирургическое восстановление или лигирование последнего приводит к практически полному регрессу плеврального выпота [12]. Также имеются данные об эффективном наложении плевровенозного шунта, впадающего в подключичную вену [21]. Лечение других респираторных симптомов обычно носит симптоматический характер (антибактериальная, бронхо-, муколитическая терапия).

Хилезный асцит и хилоторакс также могут частично разрешиться на фоне диетотерапии с пониженным содержанием длинноцепочечных жирных кислот и повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов (*medium-chain triglycerides* — МСТ). [22]. МСТ содержат насыщенные жирные кислоты (длина цепи — 6–12 атомов углерода). С 1950-х гг. они используются при лечении пациентов с нарушениями липидного всасывания. МСТ гидролизуются в просвете кишечника и, в отличие от длинноцепочечных триглицеридов, в транспорте которых принимают участие хиломикроны, напрямую попадают в портальную систему в обход лимфатических сосудов, что способствует снижению лимфатического оттока. Источниками МСТ являются кокосовое, пальмовое масло, изготавливаемое из мясистой части плодов масличной пальмы, а также масло, получаемое из семян последней [23].

Прогноз СЖН обычно благоприятный, хотя у пациентов с данным синдромом средняя продолжительность жизни обычно ниже, чем в общей популяции [12].

Клиническое наблюдение

Пациентка П. 58 лет поступила в клинику Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА)

с жалобами на одышку смешанного, преимущественно инспираторного характера при умеренной физической нагрузке и отеки нижних конечностей. Из анамнеза известно, что с 2005 г. пациентка отмечает изменение характера ногтевых пластинок (пожелтение, утолщение, деформация). В марте 2006 г. при плановой флюорографии выявлен правосторонний гидроторакс; состояние пациентки трактовалось в рамках парапневмонического плеврального выпота; выполнена плевральная пункция, проведен курс антибактериальной терапии с положительным клинико-рентгенологическим эффектом. С 2006 г. около 2–3 раз в год рецидивировал правосторонний, в дальнейшем — двусторонний гидроторакс; неоднократно выполнялись плевральные пункции, эвакуировался хилезный выпот объемом 1 000–1 200 мл справа, 700–800 мл — слева с непродолжительным улучшением самочувствия в виде уменьшения выраженности одышки, повышения толерантности к физической нагрузке. С 2008 г. отмечается отеки нижних конечностей, асцит, гидроторакс, наличие жидкости в малом тазу. Пациентка дообследована (ультразвуковое исследование брюшной полости, малого таза, щитовидной железы; исследование тиреоидного статуса, бронхоскопия, гастроскопия), неоднократно консультирована онкологом, гематологом, гинекологом, выполнялась пункция заднего свода влагалища, при этом данных за онкопатологию, онкогематологическое заболевание не получено. Также консультирована ревматологом (анализы на антитела, ассоциированные с антигеном цитоплазматическими антителами, антитела к 2-спиральной ДНК — отрицательные); данных за системное заболевание соединительной ткани не получено. Осмотрена фтизиатром: данных за туберкулезный генез выпота не получено. В последнее время кратность плевральных пункций возросла (до 1 раза в месяц). С целью дообследования и верификации диагноза госпитализирована в клинику ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА.

В анамнезе у пациентки — контакт с птицами (долгое время работала на птицефабрике); курение отрицает. Сопутствующие заболевания — профессиональная бронхиальная астма (эпизодически принимает серетид), гипертоническая болезнь, хронический ринит, хронический гастрит, распространенная дорсопатия.

При физикальном обследовании обращали на себя внимание наличие гиперпигментации в области пупка и стрий по боковым поверхностям живота (рис. 1), деформация и желтое окрашивание ногтевых пластинок верхних (рис. 2) и нижних (рис. 3) конечностей, наличие отеков нижних конечностей до колен (рис. 4), притупление перкуторного тона над нижними долями обоих легких, больше выраженное справа, ослабление дыхания в нижних отделах слева (справа ниже угла лопатки дыхание не проводится). При дообследовании лабораторные показатели — в пределах референсных значений. При проведении компьютерной томографии легких в правой плевральной полости выявлены наличие содержимого толщиной слоя 57 мм (в левой плевральной полости — 35 мм), компрессия прилежащей легочной ткани справа, наличие



Рис. 1. Гиперпигментация и стрии в области передней брюшной стенки
Figure 1. Hyperpigmentation and striae at the anterior abdominal wall



Рис. 2. Изменения ногтевых пластинок верхних конечностей
Figure 2. Hand nail abnormalities



Рис. 3. Изменения ногтевых пластинок нижних конечностей
Figure 3. Toenail abnormalities



Рис. 4. Двусторонняя лимфедема нижних конечностей
Figure 4. Bilateral lymphedema of the lower limb



Рис. 5. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, аксиальный срез
Figure 5. Chest computed tomography, axial planes



Рис. 6. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, фронтальный срез
Figure 6. Chest computed tomography, coronal planes

участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в S9 слева (рис. 5, 6).

По данным бронхоскопии — без патологии. Пациентке произведен диагностический плевроцентез справа; эвакуировано 130 мл плевральной жидкости желто-белого цвета (рис. 7).

С учетом данных биохимического исследования плевральной жидкости (относительная плотность — 1,020; pH — 7,5, белок — 31 г / л; альбумин — 15 г / л; лактатдегидрогеназа — 135 ед. / л; глюкоза — 5,7 ммоль / л; амилаза — 41 ед. / л; триглицериды — 3,7 ммоль / л; холестерин — 1,8 ммоль / л), цитологического исследования плевральной жидкости (лейкоциты — 10–20 в поле зрения с преобладанием лимфоцитов — 85 %) последняя является хилезным экссудатом. Таким образом, наблюдаемая триада симптомов (наличие изменений ногтевых пластинок, рецидивирующего хилоторакса, лимфедемы), отсутствие данных за злокачественный процесс, аутоиммунное заболевание, врожденный и приобретенный иммунодефицит с большой долей вероятности свидетельствуют о наличии у пациентки СЖН. Рекомендована диета с высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов, прием высоких доз токоферола, терапия октреотидом, диуретом, тугое бинтование нижних конечностей, при отсутствии клинического эффекта — решение вопроса о плевротомии.

Заключение

Представленный случай интересен тем, что дебютом заболевания явилась не лимфедема, а изменение ногтевых пластинок и хилезный гидроторакс, а также необычная, ранее не встречавшаяся в литературе желтая пигментация кожи передней брюшной стенки.

Основной причиной поздней постановки диагноза у данной пациентки, по мнению авторов, является недостаточное знание врачами такой редкой нозологии, как СЖН, в диагностике которой ведущую роль играют прежде всего данные физикального осмотра.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов и источников финансирования, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest and no significant financial support for this work that could have influenced its outcome.



Рис. 7. Диагностический плевроцентез
Figure 7. Diagnostic pleurocentesis

Литература

- Valdes L., Huggins J.T., Gude F. et al. Characteristics of patients with yellow nail syndrome and pleural effusion. *Respirology*. 2014; 19 (7): 985–992. DOI: 10.1111/resp.12357. DOI: 10.1111/resp.12357.
- Heller J. Die Krankheiten der Nagel. In: *Jadassohn J. Handbuch der Hautund Geschlechtskrankheiten*. Berlin: Julius Springer; 1927. Vol. 13, Pt 2: 423.
- Samman P.D., White W.F. The «yellow nail» syndrome. *Br. J. Dermatol.* 1964; 76: 153–157. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1964.tb14499.x.
- Emerson P.A. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. *Thorax*. 1966; 21 (3): 247–253. DOI: 10.1136/thx.21.3.247. DOI: 10.1136/thx.21.3.247
- Hoque S.R., Mansour S., Mortimer P.S. Yellow nail syndrome: not a genetic disorder? Eleven new cases and a review of the literature. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156 (6): 1230–1234. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07894.x.
- Piraccini B.M., Urciuoli B., Starace M. et al. Yellow nail syndrome: clinical experience in a series of 21 patients. *Dtsch. Dermatol. Ges.* 2014; 12 (2): 131–137. DOI: 10.1111/ddg.12216.
- Nordkild P., Kromann-Andersen H., Struve-Christensen E. Yellow nail syndrome — the triad of yellow nails, lymphedema and pleural effusions. *Acta. Med. Scand.* 1986; 219 (2): 221–2217. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1986.tb03302.x.
- Nakagomi D., Ikeda K., Kabayashi H. et al. Bucillamine-induced yellow nail in Japanese patients with rheumatoid arthritis: two case reports and a review of 36 reported cases. *Rheumatol. Int.* 2013; 33 (3): 793–797. DOI: 10.1007/s00296-011-2241-z.
- Kamatani M., Rai A., Hen H. et al. Yellow nail syndrome associated with mental retardation in two siblings. *Br. J. Dermatol.* 1978; 99 (3): 329–333. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb02005.x.
- Kleinman P.K. Congenital lymphedema and yellow nails. *J. Pediatr.* 1973; 83 (3): 454–456. DOI: 10.1016/S0022-3476(73)80271-9.
- Wells G.C. Yellow nail syndrome: with familial primary hypoplasia of lymphatics, manifest late in life. *Proc. R. Soc. Med.* 1966; 59 (5): 447.
- Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Maldonado F., Tazelaar H.D., Wang C., Ryu J.H. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest*. 2008; 134 (2): 375–381. DOI: 10.1378/chest.08-0137.
- Kurin M., Wiesen J., Mehta A.C. Yellow nail syndrome: a case report and a review of treatment options. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (4): 405–410. DOI: 10.1111/crj.12354.
- Ayers S.Jr, Mihan R. Yellow nail syndrome: response to vitamin E. *Arch. Dermatol.* 1973; 108 (2): 267–268. DOI: 10.1001/archderm.1973.01620230063024.
- Baran R., Thomas L. Combination of fluconazole and alpha-tocopherol in the treatment of yellow nail syndrome. *J. Drugs Dermatol.* 2009; 8 (3): 276–278.

17. Luyten C., Andre J., Walraevens C. et al. Yellow nail syndrome and onychomycosis. Experience with itraconazole pulse therapy combined with vitamin E. *Dermatology*. 1996; 192 (4): 406–408. DOI: 10.1159/000246433.
18. Tosti A., Piraccini B.M., Iorizzo M. Systemic itraconazole in the yellow nail syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146 (6): 1064–1067. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04671.x.
19. Polat A.K., Dang H.T., Soran A. Yellow nail syndrome: treatment of lymphedema using low pressure compression. *Lymphat. Res. Biol.* 2012; 10 (1): 30–32. DOI: 10.1089/lrb.2011.0012.
20. Hillerdal G. Yellow nail syndrome: treatment with octreotide. *Clin. Respir. J.* 2007; 1 (2): 120–121. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2007.00022.x.
21. Widjaja A., Gratz K.F., Ockenga J. et al. Octreotide for therapy of chylous ascites in yellow nail syndrome. *Gastroenterology*. 1999; 116 (4): 1017–1018. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70097-1.
22. Шапкин А.А., Ефименко И.В. Хилоторакс в хирургической практике: диагностика и лечение. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016; 1 (1): 69–72. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/hilotoraks-v-hirurgicheskoy-praktike-diagnostics-i-lechenie>
23. Tanaka E., Matsumoto K., Shindo T. et al. Implantation of a pleurovenous shunt for massive chylothorax in a patient with yellow nail syndrome. *Thorax*. 2005; 60 (3): 254–255. DOI: 10.1136/thx.2003.015925.
24. Tan W.C. Dietary treatment of chylous ascites in yellow nail syndrome. *Gut*. 1989; 30 (11): 1622–1623. DOI: 10.1136/gut.30.11.1622.
25. Babayan V.K. Medium chain length fatty acids esters and their medical and nutritional application. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1981; 58 (1): 49–51. DOI: 10.1007/BF02666072.
26. Трубников Г.В., Танков Ю.П., Клестер Е.Б. Синдром желтых ногтей и поражение плевры (описание случая). *Пульмонология*. 2005; (1): 119–121.
8. Nakagomi D., Ikeda K., Kabayashi H. et al. Bucillamine-induced yellow nail in Japanese patients with rheumatoid arthritis: two case reports and a review of 36 reported cases. *Rheumatol. Int.* 2013; 33 (3): 793–797. DOI: 10.1007/s00296-011-2241-z.
9. Kamatani M., Rai A., Hen H. et al. Yellow nail syndrome associated with mental retardation in two siblings. *Br. J. Dermatol.* 1978; 99 (3): 329–333. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1978.tb02005.x.
10. Kleinman P.K. Congenital lymphedema and yellow nails. *J. Pediatr.* 1973; 83 (3): 454–456. DOI: 10.1016/S0022-3476(73)80271-9.
11. Wells G.C. Yellow nail syndrome: with familial primary hypoplasia of lymphatics, manifest late in life. *Proc. R. Soc. Med.* 1966; 59 (5): 447.
12. Chuchalin A.G., ed. [Pulmonology: National Handbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
13. Maldonado F., Tazelaar H.D., Wang C., Ryu J.H. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest*. 2008; 134 (2): 375–381. DOI: 10.1378/chest.08-0137.
14. Kurin M., Wiesen J., Mehta A.C. Yellow nail syndrome: a case report and a review of treatment options. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (4): 405–410. DOI: 10.1111/crj.12354.
15. Ayers S.Jr, Mihan R. Yellow nail syndrome: response to vitamin E. *Arch. Dermatol.* 1973; 108 (2): 267–268. DOI: 10.1001/archderm.1973.01620230063024.
16. Baran R., Thomas L. Combination of fluconazole and alpha-tocopherol in the treatment of yellow nail syndrome. *J. Drugs Dermatol.* 2009; 8 (3): 276–278.
17. Luyten C., Andre J., Walraevens C. et al. Yellow nail syndrome and onychomycosis. Experience with itraconazole pulse therapy combined with vitamin E. *Dermatology*. 1996; 192 (4): 406–408. DOI: 10.1159/000246433.
18. Tosti A., Piraccini B.M., Iorizzo M. Systemic itraconazole in the yellow nail syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146 (6): 1064–1067. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04671.x.
19. Polat A.K., Dang H.T., Soran A. Yellow nail syndrome: treatment of lymphedema using low pressure compression. *Lymphat. Res. Biol.* 2012; 10 (1): 30–32. DOI: 10.1089/lrb.2011.0012.
20. Hillerdal G. Yellow nail syndrome: treatment with octreotide. *Clin Respir J.* 2007; 1 (2): 120–121. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2007.00022.x.
21. Widjaja A., Gratz K.F., Ockenga J. et al. Octreotide for therapy of chylous ascites in yellow nail syndrome. *Gastroenterology*. 1999; 116 (4): 1017–1018. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70097-1.
22. Shapkin A.A., Efimenko I.V. Chylothorax in surgical practice: diagnosis and treatment. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2016; 1 (1): 69–72. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/hilotoraks-v-hirurgicheskoy-praktike-diagnostics-i-lechenie> / (in Russian).
23. Tanaka E., Matsumoto K., Shindo T. et al. Implantation of a pleurovenous shunt for massive chylothorax in a patient with yellow nail syndrome. *Thorax*. 2005; 60 (3): 254–255. DOI: 10.1136/thx.2003.015925.
24. Tan W.C. Dietary treatment of chylous ascites in yellow nail syndrome. *Gut*. 1989; 30 (11): 1622–1623. DOI: 10.1136/gut.30.11.1622.
25. Babayan V.K. Medium chain length fatty acids esters and their medical and nutritional application. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1981; 58 (1): 49–51. DOI: 10.1007/BF02666072.
26. Trubnikov G.V., Tankov Yu.P., Klester E.B. [Yellow nail syndrome and pleural lesion (a case report)]. *Pul'monologiya*. 2005; (1): 119–121 (in Russian).

Поступила 25.06.18

References

1. Valdes L., Huggins J.T., Gude F. et al. Characteristics of patients with yellow nail syndrome and pleural effusion. *Respirology*. 2014; 19 (7): 985–992. DOI: 10.1111/resp.12357. DOI: 10.1111/resp.12357.
2. Heller J. Die Krankheiten der Nagel. In: *Jadassohn J. Handbuch der Hautund Geschlechtskrankheiten*. Berlin: Julius Springer; 1927. Vol. 13, Pt 2: 423.
3. Samman P.D., White W.F. The «yellow nail» syndrome. *Br. J. Dermatol.* 1964; 76: 153–157. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1964.tb14499.x.
4. Emerson P.A. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. *Thorax*. 1966; 21 (3): 247–253. DOI: 10.1136/thx.21.3.247. DOI: 10.1136/thx.21.3.247
5. Hoque S.R., Mansour S., Mortimer P.S. Yellow nail syndrome: not a genetic disorder? Eleven new cases and a review of the literature. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156 (6): 1230–1234. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07894.x.
6. Piraccini B.M., Urciuoli B., Starace M. et al. Yellow nail syndrome: clinical experience in a series of 21 patients. *Dtsch. Dermatol. Ges.* 2014; 12 (2): 131–137. DOI: 10.1111/ddg.12216.
7. Nordkild P., Kromann-Andersen H., Struve-Christensen E. Yellow nail syndrome – the triad of yellow nails, lymphedema and pleural effusions. *Acta. Med. Scand.* 1986; 219 (2): 221–2217. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1986.tb03302.x.
20. Hillerdal G. Yellow nail syndrome: treatment with octreotide. *Clin Respir J.* 2007; 1 (2): 120–121. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2007.00022.x.
21. Widjaja A., Gratz K.F., Ockenga J. et al. Octreotide for therapy of chylous ascites in yellow nail syndrome. *Gastroenterology*. 1999; 116 (4): 1017–1018. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70097-1.
22. Shapkin A.A., Efimenko I.V. Chylothorax in surgical practice: diagnosis and treatment. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2016; 1 (1): 69–72. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/hilotoraks-v-hirurgicheskoy-praktike-diagnostics-i-lechenie> / (in Russian).
23. Tanaka E., Matsumoto K., Shindo T. et al. Implantation of a pleurovenous shunt for massive chylothorax in a patient with yellow nail syndrome. *Thorax*. 2005; 60 (3): 254–255. DOI: 10.1136/thx.2003.015925.
24. Tan W.C. Dietary treatment of chylous ascites in yellow nail syndrome. *Gut*. 1989; 30 (11): 1622–1623. DOI: 10.1136/gut.30.11.1622.
25. Babayan V.K. Medium chain length fatty acids esters and their medical and nutritional application. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1981; 58 (1): 49–51. DOI: 10.1007/BF02666072.
26. Trubnikov G.V., Tankov Yu.P., Klester E.B. [Yellow nail syndrome and pleural lesion (a case report)]. *Pul'monologiya*. 2005; (1): 119–121 (in Russian).

Received June 25, 2018

Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток)

С.Н.Авдеев¹, В.А.Невзорова², Л.М.Куделя^{3,4}, Н.М.Кондрашова², Г.И.Суханова², М.Ф.Киняйкин², И.В.Наумова², А.Г.Шкуратов²

- 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 образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Информация об авторах

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); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Невзорова Вера Афанасьевна — д. м. н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 790-48-52; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Куделя Любовь Михайловна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Областного пульмонологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru

Кондрашова Надежда Михайловна — к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 622-64-89; e-mail: nmk5@mail.ru

Суханова Галина Ивановна — д. м. н., профессор института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 334-63-17; e-mail: Naumo1969@yandex.ru

Киняйкин Михаил Федорович — к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (908) 448-90-14; e-mail: 589014@bk.ru

Наумова Ирина Викторовна — к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (908) 991-97-21; e-mail: Naumo1969@yandex.ru

Шкуратов Александр Геннадьевич — к. м. н., доцент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 704-30-33; e-mail: doctor-a.g.@mail.ru

Резюме

Важнейшей задачей терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), наряду с контролем над симптомами, является уменьшение риска обострений. Эффективное решение данной задачи до сих пор обсуждается. Предотвращение обострений ХОБЛ имеет социальную и экономическую значимость и должно являться первоочередной задачей при лечении данного заболевания. Нерешенными проблемами в лечении ХОБЛ являются низкая приверженность пациентов терапии и побочное действие лекарственных средств. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, при сохранении обострений ХОБЛ у пациентов, принимающих комбинированную терапию длительно действующими бронходилататорами, следует рассматривать возможность использования ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), при приеме которых снижается частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, особенно при наличии бронхимальной астмы в анамнезе или эозинофилии крови или мокроты. Наличие на российском рынке фиксированных комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) / длительно действующих М-холинолитических препаратов (ДДАХП) и иГКС / ДДБА позволяет использовать 2 возможные опции для формирования свободной тройной комбинации — добавление к фиксированной комбинации иГКС / ДДБА монопрепарата ДДАХП и монопрепарата иГКС — к фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП. По данным многочисленных исследований, использование фиксированных комбинаций позволяет улучшить приверженность пациентов терапии приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, приводит к улучшению эффективности терапии. Основными претензиями к иГКС-содержащим препаратам при лечении больных ХОБЛ являются увеличение риска пневмоний, а также развитие системных нежелательных реакций, характерных для приема ГКС. Однако при использовании экстрамелкодисперсных лекарственных препаратов не только значимо снижается риск развития пневмонии по сравнению с препаратами, генерирующими более крупные частицы, но и увеличивается эффективность терапии, поскольку малые дыхательные пути являются основным местом развития патогенетического процесса при ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, комбинированная терапия хронической обструктивной болезни легких, ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии хронической обструктивной болезни легких, экстрамелкодисперсные ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Куделя Л.М., Кондрашова Н.М., Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Наумова И.В., Шкуратов А.Г. Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток). *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 365–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374

Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm.

A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok

Sergey N. Avdeev¹, Vera A. Nevzorova², Lyubov' M. Kudelya^{3,4}, Nadezhda M. Kondrashova², Galina I. Sukhanova², Mikhail F. Kinyaykin², Irina V. Naumova², Aleksandr G. Shkuratov²

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

2 – Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pr. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia;

3 – Novosibirsk Regional Teaching Hospital: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia;

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

Author information

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

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (914) 790-48-52; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Lyubov' M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Regional Pulmonological Center, Novosibirsk Regional Teaching Hospital; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru

Nadezhda M. Kondrashova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (904) 622-64-89; e-mail: nmk5@mail.ru

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (914) 334-63-17; e-mail: Naumo1969@yandex.ru

Mikhail F. Kinyaykin, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (908) 448-90-14; e-mail: 589014@bk.ru

Irina V. Naumova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (908) 991-97-21; e-mail: Naumo1969@yandex.ru

Aleksandr G. Shkuratov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (914) 704-30-33; e-mail: doctor-a.g.@mail.ru

Abstract

Minimizing the risk of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) along with symptoms control are the most important therapeutic tasks in COPD. The effective solution of this problem is still being discussed. The prevention of COPD exacerbations is of social and economic importance and should be the primary concern in the treatment of this disease. Unresolved problems in the treatment of COPD are low patient compliance to therapy and side effects of medication. According to recent guidelines, in case of persistent COPD exacerbations with patients receiving long-acting bronchodilators (LABA), the use of inhaled corticosteroids (ICS) must be considered; this reduces the incidence of moderate and severe COPD exacerbations, especially if a patient has a history of bronchial asthma or blood and/or sputum eosinophilia. Availability of LABA/LAMA and ICS/LABA fixed combinations in Russia provides two possible options to administer a free triple combination consisting of a single LAMA plus ICS/LABA or ICS plus LAMA/LAMA. According to multiple trials, the use of fixed combinations could provide twice improvement in the patient adherence to the therapy, which therefore leads to higher efficiency. The main complaint about ICS with COPD patients is an increased risk of pneumonia as well as the development of systemic adverse reactions typical for corticosteroids. However, the use of extra-fine ICS could significantly reduce the risk of pneumonia compared with fine-particle inhalators and also increases the effectiveness of therapy as the pathological process in COPD mainly involves the small airways.

Key words: exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, combined therapy, inhaled corticosteroids, extra-fine ICS.

For citation: Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kudelya L.M., Kondrashova N.M., Sukhanova G.I., Kinyaykin M.F., Naumova I.V., Shkuratov A.G. Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 365–374 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ – 3-я лидирующая причина смерти в мире, ежегодно от этого заболевания умирают около 2,8 млн человек, при этом за последние 20 лет данная статистика не изменилась [1].

Согласно данным программы *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* (GARD), инициированной ВОЗ, в России распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составляет 21,8 %, а в общей популяции – 15,3 %. Полученный результат более чем в 9,3 раза превосходит официальные статистические данные [1–3].

В развитых странах наибольшие затраты для систем здравоохранения в лечении заболеваний дыхательных путей связаны с обострениями ХОБЛ. По расчетам экспертов, в странах Европейского Союза затраты на лечение ХОБЛ достигают 56 %

общих прямых затрат на лечение заболеваний органов дыхания, а терапия обострений ХОБЛ – 35–40 % прямых затрат на ХОБЛ [4, 5]. Обострения оказывают негативное влияние на течение ХОБЛ, вызывая необратимое прогрессирующее снижение функции легких, ухудшение качества жизни, увеличение частоты повторных госпитализаций и смертности [1, 2, 6]. При этом согласно результатам наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования CLOUD, проведенного в Российской Федерации, распространенность фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями достигает 46,1 % [7].

Таким образом, предотвращение обострений ХОБЛ имеет социальную и экономическую значимость и должно являться первостепенной задачей при лечении данного заболевания.

В случае инфекционных обострений ХОБЛ пациентам рекомендуется применение антибактериальных, мукоактивных препаратов и рофлумастида [1, 8].

Рекомендации по терапии неинфекционных обострений в настоящее время вызывают оживленные дискуссии и подвергаются неоднократным частым пересмотрам. Одной из рассматриваемых терапевтических опций предотвращения неинфекционных обострений ХОБЛ остается комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) [1].

Место препаратов, содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды, в терапии хронической обструктивной болезни легких в соответствии с международными рекомендациями

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, при сохранении обострений ХОБЛ в случае терапии бронхолитическими препаратами в различных комбинациях следует рассмотреть возможность использования комбинированной терапии иГКС и ДДБА, при которой снижается частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [2, 6]. Предпосылками для использования такой терапии являются как многокомпонентная патофизиология ХОБЛ, так и положительные эффекты от использования иГКС / ДДБА у пациентов с бронхиальной астмой (БА). По данным ряда исследований продемонстрирована противовоспалительная активность иГКС / ДДБА у пациентов с ХОБЛ, подтвержденная при анализе цитологического состава бронхоальвеолярного лаважа; в наиболее значимых клинических исследованиях оценивалась эффективность комбинаций иГКС / ДДБА, применяемых в течение ≥ 1 года, при этом отмечено, что при использовании иГКС / ДДБА при ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения улучшается бронхиальная проходимость, качество жизни, снижается выраженность симптомов, потребность в бронхолитических препаратах, частота среднетяжелых и тяжелых обострений [9].

Применение комбинаций иГКС и ДДБА в терапии пациентов с ХОБЛ регламентируется международным консенсусом Глобальной стратегии по лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD). Согласно обновленной версии (2018), комбинации иГКС и ДДБА могут назначаться пациентам, у которых в течение предыдущих 12 мес. отмечено > 1 обострения ХОБЛ, либо 1 обострение, при котором потребовалась госпитализация, а также в следующих случаях:

- при редких симптомах (оценка по шкале одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC) – от 0 до 1 балла или по оценочному тесту по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – CAT) < 10 баллов; группа С по GOLD), высоком уровне эозинофилов в крови, сопутствующей БА, повторении обострений; М-холинолитическими препаратами (ДДАХП);
- при частых симптомах (оценка по шкале mMRC ≥ 2 балла, CAT > 10 баллов; группа D по GOLD), высоком уровне эозинофилов в крови, сопут-

ствующей БА, сохранении симптоматики или повторении обострений ХОБЛ на терапии комбинацией ДДБА и ДДАХП. В этом случае возможно использование иГКС и ДДБА в составе тройной терапии, включающей иГКС, ДДБА и ДДАХП. Согласно мнению экспертов GOLD, при добавлении 3-го компонента улучшаются легочная функция и прогноз [1].

Целесообразность применения иГКС в комплексной терапии ХОБЛ подтверждается по результатам клинических исследований, в которых показана связь местного и системного воспаления с риском обострений ХОБЛ, а также скоростью снижения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индексом массы тела и сердечно-сосудистыми рисками [10, 11].

Тройная терапия хронической обструктивной болезни легких

Возможность использования в терапии 1 пациента препаратов 3 разных групп не является изобретением последних лет. По результатам многочисленных исследований [12–15] продемонстрировано, что до появления на рынке фиксированных тройных комбинаций иГКС / ДДБА / ДДАХП, значительное число пациентов с ХОБЛ в США и странах Европейского Союза получали такую терапию в виде отдельных препаратов, как правило, содержащих фиксированную комбинацию иГКС / ДДБА при дополнительном назначении ДДАХП. В РФ в настоящее время единственным назначением является свободная тройная комбинация.

С появлением на российском рынке фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП у врачей имеются 2 опции для формирования свободной тройной комбинации – назначение монопрепарата ДДАХП к фиксированной комбинации иГКС / ДДБА или монопрепарата иГКС к фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП. Преимущества и недостатки каждого из способов изучены в неполном объеме, что не позволяет говорить о превосходстве какой-либо из опций [1].

По данным исследований [16–18], использование фиксированных комбинаций способствует улучшению приверженности пациентов терапии приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, приводит к повышению эффективности лечения. В 2017 г. в странах Европейского Союза и США появились 2 фиксированные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП – беклометазона дипропионат / формотерол / гликопирроний и флутиказона фураат / вилантерол / умеклидиний. Для обеих комбинаций представлена солидная доказательная база.

При назначении фиксированных тройных комбинаций иГКС / ДДБА / ДДАХП продемонстрированы преимущества перед двойной комбинацией иГКС / ДДБА. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании TRILOGY ($n = 1\,368$) пациенты с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ получали в форме дозированного аэрозольного ингалятора фиксированную

комбинацию, включающую беклометазона дипропионат 100 мкг, формотерола фумарат 6 мкг и гликопиррония бромид 12,5 мкг ($n = 687$), а также фиксированную комбинацию беклометазона дипропионата 100 мкг и формотерола фумарата 6 мкг ($n = 681$). В рамках каждого из визитов исследования, начиная с 4-й недели от начала терапии и заканчивая последним визитом на 52-й неделе, у пациентов, получающих тройную комбинацию беклометазона дипропионат / формотерола фумарат / гликопиррония бромид, отмечалось достоверно более значительное увеличение объема пребронхилатационного и постбронхилатационного ОФВ₁ по сравнению с беклометазона дипропионатом / формотерола фумаратом [19].

В двойное слепое рандомизированное исследование FULFIL были включены пациенты ($n = 1\,810$) с симптоматической ХОБЛ (оценка по САТ ≥ 10) и ОФВ₁ $< 50\%$ долж. либо $50\text{--}80\%$ долж. в сочетании с риском обострений. В форме дозированного порошкового ингалятора больные ХОБЛ получали фиксированную тройную комбинацию флутиказона фуората, умеклидиния и вилантерола в дозировке $100 + 62,5 + 25$ мкг 1 раз в день ($n = 911$) и фиксированную комбинацию будесонида и формотерола фумарата в дозировке $400 + 12$ мкг 2 раза в день ($n = 899$). При использовании фиксированной тройной комбинации наблюдалось достоверное уменьшение таких симптомов, как затруднение дыхания, кашель и отделение мокроты, чувство заложенности в грудной клетке, отмечаемое на всех визитах, начиная с 4-й и заканчивая 24-й неделей терапии. Кроме того, при использовании тройной терапии ХОБЛ по сравнению с будесонидом / формотерола фумаратом отмечалось достоверное снижение симптоматики ХОБЛ по САТ и достоверное улучшение качества жизни пациентов при оценке с помощью респираторного опросника Клиники святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ) [20].

По данным исследования IMPACT оценивалась эффективность тройной комбинации флутиказона фуората, умеклидиния и вилантерола в дозировке $100 + 62,5 + 25$ мкг 1 раз в день в форме дозированного порошкового ингалятора в сравнении как с иГКС / ДДБА (комбинация флутиказона фуората и вилантерола), так и с ДДБА / ДДАХП (комбинация вилантерола и умеклидиния). По сравнению с иГКС / ДДБА отмечена достоверно более низкая частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (0,91 обострения vs 1,07 обострения в год; отношение рисков (ОР) – 0,85; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,80–0,90; $p < 0,001$). Временной интервал до 1-го среднетяжелого или тяжелого обострения также продолжался на 15 % дольше в группе тройной терапии (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,80–0,91; $p < 0,001$). Различия в ОФВ₁ между группами составило 97 мл в пользу тройной терапии (95%-ный ДИ – 85–109; $p < 0,001$), кроме того, при применении тройной комбинации достоверно улучшалось качество жизни по шкале SGRQ (ОР – (–1,8); 95%-ный ДИ – (–2,4) – (–1,1); $p < 0,001$) [21].

Применение фиксированной тройной комбинации беклометазона дипропионата, формотерола фумарата и гликопиррония бромида сравнивалось с монотерапией ДДАХП и свободной тройной терапией. В двойное слепое рандомизированное исследование TRINITY были включены пациенты ($n = 2\,691$) с тяжелой или очень тяжелой ХОБЛ, которые получали фиксированную комбинацию беклометазона дипропионат / формотерола фумарат / гликопиррония бромид ($n = 1\,078$); тиотропия бромид ($n = 1\,057$) и фиксированную комбинацию беклометазона дипропионат / формотерола фумарат с добавлением тиотропия бромида в отдельном ингаляторе ($n = 538$). Отмечено, что назначение тройной терапии (как фиксированной, так и в виде 2 отдельных препаратов) обеспечивает преимущества перед монотерапией тиотропием в отношении риска как среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, так и в отношении функции дыхания. Частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ составила 0,46 на 1 пациента в год в группе фиксированной тройной комбинации, 0,45 – в группе свободной тройной комбинации, и 0,57 – в группе тиотропия. Достоверные различия достигнуты с тиотропия бромидом (ОР – 0,80; 95%-ный ДИ – 0,69–0,92; $p = 0,0025$), разницы между группами тройных комбинаций не установлено. По результатам оценки больных подгруппы с эозинофилией крови $\geq 2\%$ отмечено, что при тройной терапии (как фиксированной, так и свободной) также снижалась частота обострений по сравнению с тиотропием (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,58–0,85 – для фиксированной и 0,69 (0,55–0,87) – для свободной тройной комбинации); снижение частоты обострений у лиц подгруппы с эозинофилией крови $< 2\%$ было менее выраженным (ОР – 0,93 (0,75–1,17) – для фиксированной и ОР – 0,91 (0,69–1,20) – для свободной тройной комбинации). Кроме того, при назначении фиксированной тройной комбинации достоверно снижалась частота среднетяжелых и тяжелых обострений по сравнению со свободной тройной комбинацией у пациентов по крайней мере с 1 обострением ХОБЛ в предыдущие 12 мес. (ОР – 0,71 (0,51–1,00)) [22].

Также в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях оценивалась эффективность фиксированных тройных комбинаций по сравнению с фиксированной двойной комбинацией ДДБА / ДДАХП.

В исследовании TRIBUTE оценивалась сравнительная эффективность фиксированной тройной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола фумарата / гликопиррония бромида в дозировке $100 / 6 / 12,5$ мкг 2 раза в день соответственно и фиксированной комбинации индакатерола и гликопиррония в дозировке $85 / 43$ мкг 1 раз в день у пациентов с симптоматической ХОБЛ ($n = 1\,532$), тяжелым или очень тяжелым ограничением дыхательного потока, с ≥ 1 среднетяжелым или тяжелым обострением за 1 год, предшествующий включению в исследование. В исследовании показано, что применение тройной комбинации по сравнению с ДДБА /

ДДАХП снижается частота среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ на 15 % (95%-ный ДИ – 0,723–0,995; $p = 0,443$). Частота среднетяжелых обострений снижалась на 13 % (95%-ный ДИ – 0,723–1,037; $p = 0,118$), а тяжелых – на 21 % (95%-ный ДИ – 0,551–1,125; $p = 0,189$). Достоверные различия в частоте среднетяжелых и тяжелых обострений подтвердились в подгруппе пациентов с бронхитическим фенотипом (ОР – 0,752; 95%-ный ДИ – 0,605, 0,935; $p = 0,010$), и не наблюдались в подгруппе с эмфизематозным фенотипом (ОР – 0,995; 95%-ный ДИ – 0,754–1,314; $p = 0,974$) [23].

В исследовании IMPACT использование фиксированной комбинации флутиказона фуората, вилантерола и умеклидиния было сопряжено со снижением риска среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с комбинацией умеклидиния и вилантерола (ОР – 0,75; 95%-ный ДИ – 0,70–0,81; $p < 0,001$). Временной интервал до 1-го среднетяжелого или тяжелого обострения был достоверно более долгий в группе тройной терапии (ОР – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,78–0,91; $p < 0,001$). В отношении комбинации 2 бронходилататоров показано преимущество в отношении уменьшения риска тяжелых обострений (по сравнению с иГКС / ДДБА такого преимущества не отмечено). Средняя частота тяжелых обострений в год составила 0,13 – в группе тройной терапии и 0,19 – в группе ДДБА / ДДАХП (ОР – 0,66; 95%-ный ДИ – 0,56–0,78; $p < 0,001$). Кроме того, тройная терапия сопровождалась достоверным повышением показателя ОФВ₁ на 54 мл (95%-ный ДИ – 39–69; $p < 0,001$) и улучшением качества жизни по SGRQ (ОР – (–1,8); 95%-ный ДИ – (–2,6) – (–1,0); $p < 0,001$) [21].

Таким образом, по данным проведенных исследований по использованию фиксированной тройной комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП в подгруппе пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ продемонстрированы преимущества перед имеющимися терапевтическими опциями в виде монотерапии ДДАХП, фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА и ДДБА / ДДАХП и перед свободной тройной комбинацией иГКС / ДДБА и ДДАХП.

Средства доставки ингаляционных препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких

Эффективность терапии ХОБЛ во многом зависит от устройства доставки лекарственного препарата в дыхательные пути [24].

Использование лекарственных препаратов в форме классических порошковых ингаляторов коррелирует со снижением приверженности терапии более чем в 2 раза, а также с более чем 20%-ным риском ошибок, связанных с невозможностью создания пациентом инспираторного потока необходимой скорости и интенсивности. Для пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ достижение требуемой скорости инспираторного потока, достаточной для пенетрации препарата в нижние дыхательные пути

и создания значимой легочной депозиции, может оказаться невыполнимой задачей.

Для таких пациентов возможным методом, позволяющим снизить риск ошибок при ингаляции и увеличить приверженность терапии, может стать использование инновационных аэрозольных и порошковых ингаляторов. Например, аэрозольные ингаляторы, создающие экстрамелкодисперсный аэрозоль, позволяют получить легочную депозицию > 30 % вне зависимости от скорости вдоха, а «медленное» облачко аэрозоля уменьшает риск ошибок, связанных с координацией нажатия и вдоха при использовании аэрозольных ингаляторов [25].

Фенотипы хронической обструктивной болезни легких

В настоящее время представляется логичным, что различные фенотипы ХОБЛ являются предикторами эффективности назначаемой терапии. Что касается назначения иГКС-содержащих комбинаций, то в перечень категорий, при которых назначение местной противовоспалительной терапии может иметь максимальные основания для применения, должны быть включены фенотипы с преимущественно воспалительным характером заболевания и частыми обострениями.

Сочетание ХОБЛ и БА рассматривается как прямое показание для назначения комбинации иГКС / ДДБА, т. к. в терапии БА иГКС являются препаратами первой линии [1, 26].

В качестве одного из предикторов эффективности терапии иГКС рассматривается уровень эозинофилов в крови и мокроте. В качестве диагностического критерия эозинофилия крови рассматривается как критерий первой линии, наиболее легкий для определения и наиболее показательный.

Высокий уровень эозинофилов в крови рассматривается как определяющий признак фенотипа ХОБЛ, при котором можно ожидать, что иГКС-содержащая терапия будет эффективной. Цифровое выражение высокого уровня эозинофилов до сих пор дискутируется. По данным *post-hoc*-анализа исследования *M.T.Dransfield et al.* показано, что нижней границей эозинофилии крови, при более высоких значениях которой терапия комбинацией вилантерола и флутиказона фуората превосходит монотерапию вилантеролом в отношении частоты обострений ХОБЛ, составляет 2 %, тогда как при эозинофилии крови > 6 % различие между группами становится драматическим [27].

По данным *post-hoc*-анализа исследования FORWARD достоверные различия между группами иГКС / ДДБА и ДДБА отмечались также в подгруппе с уровнем эозинофилии крови < 2 %, а наибольшее различие (68 % vs 24–30 % в других подгруппах) также отмечается в подгруппе с эозинофилией крови > 6 % [28].

Для использования в качестве предикторов эффективности иГКС при ХОБЛ наиболее точным, по мнению экспертов, признается учет содержания

количества эозинофилов в 1 мкл, а не их относительное содержание в формуле крови. В исследовании SPIROMICS, результаты которого были представлены на конгрессе Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS, 2018) [29], в качестве предиктора эффективности ИГКС при ХОБЛ рассматривалось содержание эозинофилов ≥ 200 клеток в 1 мкл, однако в исследовании результатов, которые свидетельствовали бы о взаимосвязи уровня эозинофилов крови и частоты обострений ХОБЛ, не получено. При этом частота тяжелых обострений ХОБЛ была достоверно выше (32 (19 %) из 171 пациента vs 66 (10 %) из 656 пациентов; $p = 0,002$) в подгруппе лиц с высоким содержанием эозинофилов в мокроте ($\geq 1,25$ %). В то же время содержание эозинофилов в диапазоне $0,28-3,09 \times 10^9$ клеток в 1 мкл оказалось более значимым в прогнозировании риска тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с меньшим количеством клеток [30]. Таким образом, имеющееся в клинических рекомендациях «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2018), указание на то, что ИГКС рекомендуется назначать только в дополнение к проводимой терапии длительно действующими бронходилататорами у больных ХОБЛ при содержании эозинофилов в крови вне обострения > 300 клеток в 1 мкл [1, 31], может быть подвергнуто пересмотру с учетом полученных новых данных.

Вопросы безопасности использования ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких

Несмотря на то, что эффективность ИГКС-содержащей терапии в отношении лечения пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями доказана многочисленными исследованиями, вопрос о возможности использования таких препаратов постоянно подвергается критическому анализу. Основными претензиями к ИГКС-содержащим препаратам в терапии ХОБЛ являются увеличение риска пневмоний, а также развитие системных нежелательных реакций, характерных для ГКС* [1, 32–34]. В исследовании *S. Sonnappa et al.*, проведенном в условиях реальной практики ($n = 14\,788$), показано, что риск развития пневмонии повышается при увеличении дозы ИГКС. Одновременно отмечено, что при использовании экстрамелкодисперсных лекарственных форм значительно снижается риск развития пневмонии по сравнению с препаратами, размеры частиц которых превышают 2 мкм [35].

Экстрамелкодисперсные препараты могут использоваться не только для минимизации рисков, связанных с назначением терапии ИГКС, но и для увеличения ее эффективности, поскольку малые дыхательные пути являются основным местом развития патогенетического процесса при ХОБЛ [1, 36].

По результатам отдельного анализа *Singh D.* «Comparison of extrafine beclomethasone dipropionate / formoterol fumarate versus other double combinations on reduction of moderate/severe exacerbations» (доклад ATS, 18.05.16) продемонстрировано значимое преимущество экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в сравнении с индакатеролом / гликопирронием в отношении риска обострений и частоты госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ. В частности, отмечено следующее:

- снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений за 1 год при использовании ИГКС / ДДБА по сравнению с монотерапией ДДБА на 20 % превышает порог минимального клинически значимого различия (MCID) как для всей популяции пациентов, так и в субпопуляциях, стратифицированных по уровню эозинофилов;
- снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений у лиц, получающих терапию индакатеролом / гликопирронием по сравнению с монотерапией ДДАХП ниже такового для беклометазона дипропионата и формотерола фумарата и не достигает MCID.

В исследовании *J.A. Wedzicha et al.* (2016) при использовании конкретной комбинации ДДБА / ДДАХП [37] продемонстрировано преимущество перед конкретным ИГКС / ДДБА в отношении снижения риска обострений. Тем не менее этот эффект не наблюдался в подгруппе пациентов с > 1 обострением в анамнезе; кроме того, в исследование не были включены пациенты группы С по классификации GOLD. Таким образом, рекомендация активизировать терапию ХОБЛ путем перехода от ДДАХП к ДДБА / ДДАХП не имеет достаточной доказательной базы, что также указано в докладе GOLD: «Существует недостаток прямых доказательств для терапевтических рекомендаций для пациентов групп С и D» [1].

В настоящее время ведутся интенсивные дискуссии на тему возможности использования уровня эозинофилии крови как основного предиктора эффективности ИГКС, однако эксперты не пришли к согласию о показателе нижней границы уровня эозинофилов, определяющей эффективность терапии ХОБЛ. В журнале «*Chest*» представлены аргументы «за» и «против» отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ, при этом уровень эозинофилии крови рассматривается как основной предиктор выбора ИГКС-содержащей терапии. Сделан вывод о том, что нижней границей количества эозинофилов крови, обосновывающей эффективность ИГКС, являются 150 кл / мл (эквивалентно 2 %), а доля пациентов с высокой эозинофилией крови, чувствительных к назначению ИГКС, оценивается как 40–50 % всех больных ХОБЛ [38, 39]. Таким образом, «портрет» пациентов с ХОБЛ, нуждающихся в трой-

* European Medicines Agency. PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002491.jsp&mid=WCOB01ac058004d5c1

ной терапии иГКС + ДДБА + ДДАХП, требует дальнейшего уточнения.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

1. ДДБА / иГКС в основном показаны пациентам с частыми неинфекционными обострениями (до 46,1 % больных ХОБЛ [7]), лицам с высоким уровнем эозинофилии крови (40–50 % пациентов с ХОБЛ [38, 39]), а также больным с сопутствующей БА (до 15 % [40]), которые в совокупности составляют > 50 % всех пациентов с ХОБЛ.
2. Основным фактором, ограничивающим использование иГКС при ХОБЛ, является увеличение частоты случаев пневмонии на фоне применения иГКС-содержащей терапии. Для минимизации рисков, связанных с использованием иГКС, рекомендуется использовать:
 - экстрамелкодисперсные препараты;
 - иГКС со слабым системным действием.
3. Использование экстрамелкодисперсных препаратов обосновано у пациентов с ХОБЛ, т. к. малые дыхательные пути — основное место патогенетического процесса. Такой подход применим и к назначению тройной комбинации больным ХОБЛ; в отсутствие экстрамелкодисперсной тройной фиксированной комбинации возможно использовать экстрамелкодисперсный беклометазона дипропионат и формотерола фумарат, а также тиотропия бромид [23].
4. Тройная иГКС-содержащая терапия, ДДБА и ДДАХП в настоящее время широко используется при лечении ХОБЛ в виде свободной тройной комбинации.
5. Здравоохранение Российской Федерации испытывает потребность в наличии препаратов, содержащих иГКС, ДДБА и ДДАХП в виде фиксированных комбинаций, особенно в виде дозированного аэрозольного ингалятора с экстрамелким размером частиц действующего вещества.

Благодарности

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

Acknowledgements

This publication is supported by Chiesi Pharmaceuticals. The author's opinion could differ from the position of the company. Chiesi Pharmaceuticals is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
2. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770
3. Janson C., Marks G., Buist S. et al. The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1472–1483. DOI: 10.1183/09031936.00153712.
4. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* 2014; (2): 51–56. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii>
5. Andersson F., Borg S., Jansson S.A. et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 2002; 96 (6): 700–708. DOI: 10.1053/rmed.2002.1334.
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
7. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Ежов А.В. и др. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования NIS CLOUD. *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423.
8. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir. Med.* 2013; 107 (1): 10–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.024.
9. Емельянов А.В. Ингаляционные глюкокортикоиды при хронической обструктивной болезни легких: каково их место в лечении этого заболевания? *Русский медицинский журнал.* 2017; (3): 227–231.
10. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax.* 1996; 51 (3): 267–271. DOI: 10.1136/thx.51.3.267.
11. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4 (1): 68. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z.
12. Price D., West D., Brusselle G. et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 889–904. DOI: 10.2147/COPD.S62750.
13. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest.* 2012; 141 (1): 81–86. DOI: 10.1378/chest.11-0038.
14. James G.D., Donaldson G.C., Wedzicha J.A., Nazareth I. Trends in management and outcomes of COPD patients in primary care, 2000–2009: a retrospective cohort study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14015. DOI: 10.1038/nppcr.2014.15.
15. Brusselle G., Price D., Gruffydd-Jones K. et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2207–2217. DOI: 10.2147/COPD.S91694.

16. Stempel D.A., Stoloff S.W., Carranza Rosenzweig J.R. et al. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir. Med.* 2005; 99 (10): 1263–1267. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.03.002.
17. Chrischilles E., Gilden D., Kubisiak J. et al. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of a two-in-one inhaler versus separate inhalers. *Am. J. Manag. Care.* 2002; 8 (10): 902–911.
18. Yu A.P., Guerin A., de Leon D.P. et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1861–1871. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.001.
19. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
20. Tabberer M., Lomas D.A., Birk R. et al. Once-daily triple therapy in patients with COPD: patient-reported symptoms and quality of life. *Adv. Ther.* 2018; 35 (1): 56–71. DOI: 10.1007/s12325-017-0650-4.
21. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
22. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
23. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
24. Melani A.S., Paleari D. Maintaining control of chronic obstructive airway disease: adherence to inhaled therapy and risks and benefits of switching devices. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 13 (2): 241–250. DOI: 10.3109/15412555.2015.1045972.
25. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–48. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
27. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 435–442. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
28. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclometasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16030. DOI: 10.1038/npjrcrm.2016.30.
29. Hastie A.T., Martinez F.J., Curtis J.L. et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (12): 956–967. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
30. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 965–974.
31. Yang I.A., Fong K., Black P.N. et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (1): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.
32. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet.* 2013; 1 (3): 210–223. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
33. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (9): 941–955. DOI: 10.1001/archinte.159.9.941.
34. Festic E., Bansal V., Gupta E., Scanlon P.D. Association of inhaled corticosteroids with incident pneumonia and mortality in COPD patients; systematic review and meta-analysis. *J. COPD.* 2016; 13 (3): 312–326. DOI: 10.3109/15412555.2015.1081162.
35. Sonnappa S., Martin R., Israel E. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One.* 2017; 12 (6): e0178112. DOI: 10.1371/journal.pone.0178112.
36. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2645–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158.
37. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
38. Chalmers J.D. POINT: Should an attempt be made to withdraw inhaled corticosteroids in all patients with stable GOLD 3 (30% $\leq$ FEV₁ < 50% predicted) COPD? Yes. *Chest.* 2018; 153 (4): 778–782. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.029.
39. Pavord I.D. COUNTERPOINT: Should an attempt be made to withdraw inhaled corticosteroids in all patients with stable GOLD 3 (30% $\leq$ FEV₁ < 50% predicted) COPD? No. *Chest.* 2018; 153 (4): 782–784. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.030.
40. Cosio B.G., Soriano J.B., Lopez-Campos J.L. et al. Defining the Asthma–COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest.* 2016; 149 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.15-1055.

Поступила 14.01.19

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
2. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770

3. Janson C., Marks G., Buist S. et al. The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1472–1483. DOI: 10.1183/09031936.00153712.
4. Krysanov I.S. [A cost-efficacy analysis of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014; (2): 51–56. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii> (in Russian).
5. Andersson F., Borg S., Jansson S.A. et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 2002; 96 (6): 700–708. DOI: 10.1053/rmed.2002.1334.
6. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Russian Respiratory Society. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
7. Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Ezhov A.V. et al. [Therapeutic approaches to the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation: results of NIS CLOUD non-interventional study]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423 (in Russian).
8. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir. Med.* 2013; 107 (1): 10–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.024.
9. Emel'yanov A.V. [Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: what is their role for the treatment of the disease?]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; (3): 227–231 (in Russian).
10. Stanescu D., Sanna A., Veriter C. et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax*. 1996; 51 (3): 267–271. DOI: 10.1136/thx.51.3.267.
11. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin. Transl. Med.* 2015; 4 (1): 68. DOI: 10.1186/s40169-015-0068-z.
12. Price D., West D., Brusselle G. et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 889–904. DOI: 10.2147/COPD.S62750.
13. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest*. 2012; 141 (1): 81–86. DOI: 10.1378/chest.11-0038.
14. James G.D., Donaldson G.C., Wedzicha J.A., Nazareth I. Trends in management and outcomes of COPD patients in primary care, 2000–2009: a retrospective cohort study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14015. DOI: 10.1038/nnpjcr.2014.15.
15. Brusselle G., Price D., Gruffydd-Jones K. et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2207–2217. DOI: 10.2147/COPD.S91694.
16. Stempel D.A., Stoloff S.W., Carranza Rosenzweig J.R. et al. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir. Med.* 2005; 99 (10): 1263–1267. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.03.002.
17. Chrischilles E., Gilden D., Kubisiak J. et al. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of a two-in-one inhaler versus separate inhalers. *Am. J. Manag. Care*. 2002; 8 (10): 902–911.
18. Yu A.P., Guerin A., de Leon D.P. et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1861–1871. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.001.
19. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
20. Tabberer M., Lomas D.A., Birk R. et al. Once-daily triple therapy in patients with COPD: patient-reported symptoms and quality of life. *Adv. Ther.* 2018; 35 (1): 56–71. DOI: 10.1007/s12325-017-0650-4.
21. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
22. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
23. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
24. Melani A.S., Paleari D. Maintaining control of chronic obstructive airway disease: adherence to inhaled therapy and risks and benefits of switching devices. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 13 (2): 241–250. DOI: 10.3109/15412555.2015.1045972.
25. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–48. DOI: 10.1089/jamp.2009.0772.
26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
27. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 435–442. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
28. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16030. DOI: 10.1038/nnpjcr.2016.30.
29. Hastie A.T., Martinez F.J., Curtis J.L. et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (12): 956–967. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0.
30. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 965–974.

31. Yang I.A., Fong K., Black P.N. et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (1): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.
32. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet.* 2013; 1 (3): 210–223. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
33. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (9): 941–955. DOI: 10.1001/archinte.159.9.941.
34. Festic E., Bansal V., Gupta E., Scanlon P.D. Association of inhaled corticosteroids with incident pneumonia and mortality in COPD patients; systematic review and meta-analysis. *J. COPD.* 2016; 13 (3): 312–326. DOI: 10.3109/15412555.2015.1081162.
35. Sonnappa S., Martin R., Israel E. et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PLoS One.* 2017; 12 (6): e0178112. DOI: 10.1371/journal.pone.0178112.
36. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2645–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158.
37. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
38. Chalmers J.D. POINT: Should an attempt be made to withdraw inhaled corticosteroids in all patients with stable GOLD 3 (30% ≤ FEV₁ < 50% predicted) COPD? Yes. *Chest.* 2018; 153 (4): 778–782. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.029.
39. Pavord I.D. COUNTERPOINT: Should an attempt be made to withdraw inhaled corticosteroids in all patients with stable GOLD 3 (30% ≤ FEV₁ < 50% predicted) COPD? No. *Chest.* 2018; 153 (4): 782–784. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.030.
40. Cosio B.G., Soriano J.B., Lopez-Campos J.L. et al. Defining the Asthma–COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest.* 2016; 149 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.15-1055.

Received January 14, 2019

Академик РАН А.Г.Чучалин: биоэтика – новая веха в развитии медицинского сообщества нашей страны

Academician Alexander G. Chuchalin: bioethics is a novel landmark in the development of medical community in Russia

Биоэтика – учение о нравственной стороне деятельности человека в медицине и биологии. Вице-президент Комитета по биоэтике ЮНЕСКО при Министерстве иностранных дел России академик РАН Александр Григорьевич Чучалин считает, что биоэтику определяют три фундаментальных права человека: право на сострадание, право пациента требовать высокий уровень компетенции от медиков и право передавать знания. В России это направление медицины активно внедряется в повседневную практику. Так, в рамках прошедшей в ноябре 2018 г. в Москве конференции по биоэтике «Этические вызовы XXI века», в которой приняли участие представители комитета по биоэтике ЮНЕСКО МИД России, члены Российской академии наук и Совета по этике Минздрава России, а также представители региональных этических комитетов, обсуждались официальные документы ЮНЕСКО по вопросам биоэтики – «Право человека», «Биоэтика и права человека», «Геном человека», «Этический кодекс профессионального сообщества врачей России». «...Такого рода обсуждения, выходящие на международный уровень, являются новой вехой в истории нашей страны», – подчеркнул А.Г.Чучалин в интервью корреспондента Натальи Лесковой, которое представляется вашему вниманию.

«Ни одного дня общество не может жить без врачей». В.Вересаев

– Александр Григорьевич, почему тема биоэтики представляется Вам столь важной и актуальной?

– Действительно, это актуальная тема для всего мирового сообщества, хотя, если говорить о России, то здесь есть свои нюансы, оттенки. Ровно 70 лет назад закончился Нюрнбергский процесс. В ходе этого процесса немцы представили сержанта Вудза – палача, который приводил в исполнение смертные приговоры Нюрнбергского и Токийского трибуналов военным преступникам. Это событие сыграло большую роль для всего мира – ведь вопросы глобальной этики тесно связаны с итогами Второй мировой войны и Нюрнбергским процессом. Всем миром искали решение этой проблемы.

Как раз в это время, в 1945–48-х гг. появилась такая структура, как Всемирная ассоциация врачей. Основным документом в работе этой структуры явился Кодекс профессиональной этики мировых врачей. За основу была взята работа Викентия Вересаева «Записки врача». Это большое наше достижение, когда русский врач и писатель создал уникальную книгу, посвященную врачебным ошибкам, и она, по сути, стала мировым бестселлером именно в плане медицинской этики.

В.Вересаев – первый в мире автор, который так основательно и подробно подошел к анализу врачебных ошибок. В своей книге он касается и своих личных ошибок, и тех экспериментов, которые проводили в нацистской Германии, анализирует ошибки английских, немецких врачей... Это очень важная для всех врачей книга. Неслучайно международным медицинским сообществом широко отмечалась дата – 150 лет со дня рождения Викентия Вересаева. Кроме Российской Федерации. Это поразительно.

– Почему так?

– Думаю, злого умысла ни у кого не было. Мне кажется, это наша безграмотность и эмоциональная тупость, характерная для современного общества. Тем не менее

основы указанного Кодекса проистекали именно из этой великой книги.

В самом ее конце Вересаев ставит вопрос о том, может ли общество прожить без Толстого, без Бетховена? И сам же отвечает: да, короткое время общество может жить без этих выдающихся людей, но ни одного дня оно не может жить без врача. До него никто этого не сказал. Он был первым, кто сформулировал эту простую, но важную мысль: «Ни одного дня общество не может жить без врачей».

К сожалению, мы заплатили большую цену за то, что не вошли в мировое сообщество по вопросам этики. И то, что мы сегодня испытываем, к большому сожалению, имеет свои исторические корни и связи.

– А что мы испытываем?

– Мы испытываем разрыв между врачебным сообществом и обществом в целом. Это началось, пожалуй, с расстрела доктора Боткина, на который никто не отреагировал. Столетнее молчание. А ведь этот доктор был расстрелян вместе с царской семьей потому, что не захотел покинуть своих пациентов даже в их смертный час. Это и есть служение пациенту, о котором нельзя забыть никогда. Сегодня он канонизирован и вошел в нашу историю как страстотерпец. Но я хочу сказать о другом. Наше общество нуждается в принципиально ином уровне образования по вопросам этики. На мировом уровне нет слова «этика» – там существует понятие «биоэтика». Почему? Потому что человек ведет всестороннюю деятельность. Он связан с окружающей средой, имеет отношение к продуктам питания. А если говорить об этических вызовах сегодняшнего дня, то это проблемы, связанные с развитием искусственного интеллекта. Проблемы, связанные с редактированием генома человека, с новым родительством. Сегодня в мире проживает уже 5 миллионов человек, которые родились с помощью вспомогательных репродуктив-

ных технологий, и эти технологии развиваются. Это не только медицинские или технологические, но и этические вызовы. Поэтому в понятие «биоэтика» включаются вопросы медицинской этики, окружающей среды, вопросы геронтологии и гериатрии, связанные с преклонным возрастом человека, вопросы, которые имеют прямое отношение к тяжелым болезням, терминальным их стадиям, уходу человека из жизни. Я могу говорить на эту тему, потому что имею возможность сравнить Россию и Запад. И я вижу, что у нас в этом отношении серьезные проблемы, касающиеся соответствующих документов и их понимания.

— *О каких документах идет речь?*

— Существуют очень серьезные фундаментальные документы. Самый первый — это «Декларация прав человека» 1948 г. После этого в составе ЮНЕСКО как международной структуры вплоть до 2005 г. работала группа, итогом деятельности которой явился документ «Универсальная декларация по биоэтике и правам человека».

А начиналось все значительно раньше. Если вернуться на 2 тысячелетия назад и вспомнить знаменитую встречу Платона и Аристотеля, когда они ведут философскую беседу о том, что такое мораль, то, по словам Аристотеля, инструментом, который используется для этого понятия, является этика. Собственно говоря, этика — это квинтэссенция моральной системы того или иного общества.

Конечно, общество развивалось, и сегодня мы понимаем, что этика есть деонтологическая: я должен сделать так, как это принято моралью моего общества. Этика может быть прагматичной, когда мы ставим определенные задачи и хотим их достичь. Есть также этика, основанная на таких понятиях, как добродетель, альтруизм, желание нести добро, испытывать благодарность и т. д.

— *65 лет тому назад Россия стала членом международной организации ЮНЕСКО. Какие изменения произошли с тех пор?*

— Это дочерняя организация Организации объединенных наций. ЮНЕСКО выполняет определенные функции на глобальном уровне. В первую очередь, это образование, где в последние годы предельно большое внимание уделяется именно вопросам биоэтики. На смену Интернету и мобильным телефонам приходит то, что мы называем искусственным интеллектом. И здесь ведущее значение придается образованию. В биоэтике сегодня как никогда острейшим образом звучит тема т. н. глубокого образования — *deep learning*. Сегодняшняя технология направлена на то, чтобы искать сильный интеллект.

— *Александр Григорьевич, следующий год решением ЮНЕСКО объявлен годом системы периодических элементов. Однако имени Д.И.Менделеева там нет. Этично ли это?*

— Не совсем так. Действительно, в мире есть несколько стран, которые претендуют на свой первенство в этом вопросе. Но в нашей стране 2019-й отмечается как год Д.И.Менделеева. Дмитрий Иванович, раскладывая свои таблички химических элементов в зависимости от атомного веса и их химических свойств, показал, что

2-ю строчку должен занимать газ, который определяет качество воздушной среды. Он не знал слова «гелий», но нарисовал место для него. Потом именно гелием стал заниматься Петр Леонидович Капица. Работая в лаборатории Резерфорда в Лондоне, он открыл феномен сверхтекучести гелия. П.Л.Капица впервые в мире показал, что гелий действительно влияет на кислород, который входит в состав воздушной среды, и подвел научную основу для применения гелия в медицинских целях. Но не было математической основы, и Капица обратился к Ландау. Таким образом, Менделеев предсказал гелий, а двое наших ученых стали лауреатами Нобелевской премии по гелию.

— *Вы сказали о том, что одно из направлений развития глубокого образования — поиск сильного интеллекта. Как это будет происходить?*

— Этот приоритет должен быть заложен в саму нашу образовательную систему. П.Л.Капица, когда создавал Московский физико-технический институт (МФТИ), занимался именно этим — он собирал талантливую молодежь. В этот поиск он вовлек Сахарова, Зельдовича, Харитона, Тамма, преподавал сам. Это стало приоритетным направлением знаменитой системы МФТИ — поиск мотивированных, высокоодаренных молодых людей. Эта система работает и сейчас. Но, развивая высокие технологии, мы неизбежно сталкиваемся с этическими проблемами. Вот почему я начал наш разговор с Вересаева. Именно он первым поставил вопрос не только взаимоотношений врача и пациента, а взаимного влияния всех факторов нашей жизни. Нет ничего неважного, отдельного — все взаимосвязано. Климат, питание, новые технологии, юриспруденция... Все это — биоэтика. Самое слабое место в биоэтике — это именно правовая часть, которая отстает от тех научных достижений, которые сегодня присутствуют в обществе.

— *Вы имеете в виду отечественную юриспруденцию?*

— Не только. Это мировая проблема.

— *В Москве прошла конференция, посвященная проблемам биоэтики. Расскажите, пожалуйста, об этом подробнее.*

— Действительно, это была первая в нашей стране конференция ЮНЕСКО по биоэтике, цель которой — сблизить наше общество с тем, что происходит в мире. Надо сказать, Россия всегда была и остается по сей день страной, которая играет существенную роль во всех мировых процессах, в т. ч. связанных и с биоэтикой. Она имеет сильный состав в штаб-квартире ЮНЕСКО, Россию достойно представляет посол при ЮНЕСКО господин А.И.Кузнецов. Имеется большой штат в разных комитетах. Эта конференция прошла в рамках инициативы международного Комитета по биоэтике (*International Bioethics Committee — IBC*). Президентом этого комитета является известный ученый Кристиан Бик, работающий в ЮНЕСКО и Организации объединенных наций, юрист по образованию. Я на демократической основе был избран вице-президентом этого комитета.

— *Какие важные идеи там прозвучали, какие договоренности достигнуты?*

— Это очень важный вопрос. В результате этой конференции я понял, почему у нас отстаёт преподавание биоэтики. Дело в том, что у нас университетская общественность не имеет соответствующего материала, его просто нет в библиотеке. Поэтому одним из итогов этой конференции, которые я обсудил с К.Биком, — создать в 2019 г. библиотеку по вопросам биоэтики. В эту библиотеку войдет уникальный труд «Медицина и философия», написанный двумя профессорами медицины из Швеции. Они разрешили опубликовать русскую версию этого фолианта. Даже гонорара никакого не запросили, представляете? Они счастливы, что их книга будет опубликована на русском языке. Такая библиотека — важнейший итог конференции.

— *Насколько мне известно, Вы открыли кафедру ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России.*

— Да. По этому поводу было большое торжество — 1 декабря 2018 г. в университете встречали Кристиана Бика и других высоких гостей. Церемония официального открытия кафедры ЮНЕСКО при нашем университете была очень торжественной и красивой, так что мы полны надежд.

— *Как Вы представляете работу этой кафедры? Чему там будут учить?*

— Моя идея в том, чтоб была сквозная программа по преподаванию биоэтики на всех курсах, начиная от первого. Я смотрю, как это делают в университетах Великобритании, где есть такие кафедры. Студенты Оксфорда и Кембриджа пишут первую свою научную работу именно по вопросам этики — это самое важное для будущего ученого. Этический комитет Великобритании — один из самых активно работающих. Американская ассоциация врачей имеет мощный сайт по этике. Вообще этические комитеты этих стран очень авторитетны. Многие наши проблемы связаны именно с тем, что у нас нет таких этических комитетов. Медицинские конфликты, которые сейчас раздражают наше общество, должны обсуждаться разбираться профессиональными и авторитетными этическими комитетами, и именно их позиция должна формировать отношение общества, его морали к этим ситуациям.

— *Существует такая этическая проблема, как нежелание и неумение врачей доносить до пациентов важную информацию. Зачем нужна эта операция? Как она будет проходить? Какие могут быть последствия? Из-за этого разгораются многие конфликты, которых могло бы не быть.*

— Совершенно верно. Врач должен беседовать с больным и его родными, подробно все объяснять, ответить на все вопросы, быть внимательным и терпеливым — и это также часть этики, которой надо учить студентов.

Этика окружает нас со всех сторон, и незнание ее законов, пренебрежение ими грозит всем нам серьезными проблемами. Они уже происходят. Сейчас я переживаю события, связанные с Красноярском. Если помните, мы там всем миром строили храм, собирали деньги на памятник Войно-Ясенецкому...

— *Конечно помню. Какие же там произошли события?*

— Красноярск вообще был городом, где хорошо развивалось здравоохранение. За короткое время медицинский университет стал одним из лучших в Европе. Ректор этого университета Иван Павлович Артюхов совершенно его преобразил. Надо сказать, это места, где побывали в ссылке многие наши выдающиеся ученые. Войно-Ясенецкий, находясь в этих краях в лагерях ГУЛАГа, во время войны был главным хирургом всех госпиталей Красноярска и спас множество жизней. Когда университет открылся, Валентин Феликсович читал в там лекции, стал профессором, и многие его запомнили, а его знаменитая фраза «Врачуя тело, не забывая о душе» осталась в памяти красноярцев. А Иван Павлович Артюхов, которого я считаю одним из наших лучших ректоров, не только многое сделал для развития университета, но и построил церковь имени святого исповедника архиепископа Луки — в миру В.Ф.Войно-Ясенецкого.

— *Медицинский университет Красноярска носит имя Войно-Ясенецкого.*

— Совершенно верно. Около университета появился чудесный памятник — Войно-Ясенецкий не в рясе, а в медицинском халате. Это единственный памятник, где он показан врачом, коим и был всю жизнь. Он смотрит на университет, на студентов, которые входят в храм медицинской науки.

Но ясно, что на все это — и на храм, и на памятник — нужны были деньги. Эти деньги были собраны. Многие жертвовали, кто сколько мог. Я тоже принял участие, вложил свои деньги, честно заработанные, чтобы все это появилось на красноярской земле.

Но вот сменился губернатор, который начал свою деятельность с того, что стал закрывать храмы. Закрыв церковь при Сельхозакадемии, следом — около медицинского университета, а поводом к этому стало то, что храмы потребляют электричество и тепло от государственных учебных заведений, и таким образом «украли» у государства 1 млн рублей. И теперь ректору грозит 10 лет заключения. Конечно, мы боремся, пишем письма Патриарху, мы просто так это дело не оставим. Но сам факт вызывает большую тревогу. В Красноярске отмечен самый низкий уровень смертности от инфаркта миокарда, инсультов, дорожных травм и других происшествий.

— *А что внушает оптимизм?*

— То, что в большинстве случаев нам удастся найти общий язык с ректорами вузов и представителями власти. То, что нам удастся разрабатывать новые технологии в борьбе с заболеваниями дыхательной системы, кровообращения и в ряде случаев внедрять их. То, что наши студенты по-прежнему хотят учиться, готовы воспринимать новое, и вопросы этики их тоже интересуют.

Мне хочется верить, что мы вырастим поколение молодых ученых, врачей, для которых медицина — это не бизнес, а в первую очередь — служение пациенту. Этика пронизывает нашу жизнь насквозь, хотим мы этого или нет. Но если мы не учитываем ее законов, то вредим самим себе. Не бизнес, а в первую очередь — служение пациенту.

Проект «Библиотека по биоэтике»

По инициативе Российского комитета по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО под непосредственным руководством академика РАН А.Г.Чучалина в издательстве «Атмосфера» приступили к подготовке книжной серии «Библиотека по биоэтике». Данная серия является крайне необходимой для качественного преподавания и изучения предмета на всех ступенях многоуровневой структуры высшего образования в Российской Федерации. В эту серию войдут как учебные пособия по биоэтике, так и «золотые страницы» из наследия великих мыслителей и врачей. В рамках данной серии будут представлены труды российских ученых, оставивших значимый след в истории России. Целью данного проекта является оптимизация учебного процесса в университетах Российской Федерации по вопросам биоэтики.

Структура изданий

Каждое издание в серии по биоэтике будет состоять из 4 частей:

- часть 1-я — предисловие, в котором ведущими современными российскими специалистами указывается место комментируемого произведения и роль идей его автора в изучении биоэтики, устаревшие и непреходящие ценности произведения, спорные и уже разрешенные вопросы, вскрываемые комментируемым произведением;
- часть 2-я — текст произведения;
- часть 3-я — примечания к произведению;
- часть 4-я — тестовые вопросы для самоконтроля, позволяющие оценить уровень погружения в биоэтические проблемы каждого конкретного читателя.

Произведения, которые предлагается включить в библиотеку

Том I. Аристотель «Этика» (ответственный — ФГБУН «Институт философии» Российской академии наук).

Том II. И.Йохансон «Медицина и философия» (перевод с англ. — издательство «Атмосфера»; ответственный — зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, д. м. н., профессор, академик РАН А.Г.Чучалин).

Том III. В.В.Вересаев «Записки врача» (ответственный — заведующий кафедрой пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, д. м. н., профессор А.С.Белевский).

Том IV. В.Ф.Войно-Ясенецкий (Святитель Лука) «Я полюбил страдания» (ответственный — доцент кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, к. м. н. Н.П.Княжеская).

Том V. Стратотерпец врач Е.С.Боткин (ответственный — доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, к. м. н. Е.В.Бобков).

Том IV. Ф.Г.Углов «Сердце хирурга» (ответственный — ректор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, д. м. н., профессор, академик РАН С.Ф.Багненко).

Том VII. «Письма Н.И.Пирогова, И.П.Павлова, Н.А.Бердяева» (ответственные — профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, д. м. н. З.Р.Айсанов; профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), д. м. н., профессор С.И.Овчаренко; декан факультета послевузовского образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, д. м. н., профессор Н.Л.Шапорова).

Том VIII. Официальные документы ЮНЕСКО: «Декларация о геноме человека», «Декларация о правах человека» и т. д. (ответственный — заведующий кафедрой ЮНЕСКО по изучению глобальных проблем факультета глобальных процессов ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова», к. и. н. Ю.Н.Саямов).

Том IX. «Этика и спорт» (ответственный — главный внештатный специалист по спортивной медицине, первый заместитель директора ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» ДЗМ, д. м. н. З.Г.Орджоникидзе).

Том X. Н.Н.Блохин «Деонтология» (ответственный — ректор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, д. м. н., профессор, академик РАН С.Ф.Багненко).

Том XI. «Авиценна» (ответственный — ректор ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, д. м. н., профессор А.С.Созинов).

Шамиль Зарифович Загидуллин. К 75-летию со дня рождения Shamil' Z. Zagidullin. To the 75th birthday



14 августа 2019 г. терапевт-пульмонолог, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Шамиль Зарифович Загидуллин отмечает юбилей — 75 лет со дня рождения.

Шамиль Зарифович родился 14 августа 1944 г. в Уфе. В 1967 г. окончил лечебный факультет Башкирского государственного медицинского университета. На кафедре пропедевтики внутренних болезней университета работает с 1971 г., а с 1984 г. возглавляет ее. В январе 1971 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в 1992 г. — докторскую диссертацию «Эпидемиология болезней сердечно-сосудистой системы и органов дыхания и пути их профилактики среди населения крупного промышленного города», одним из научных консультантов при защите которой являлся академик Российской академии наук, профессор А.Г.Чучалин.

Более 25 лет профессор Ш.З.Загидуллин исполнял обязанности главного внештатного пульмонолога Минздрава Республики Башкортостан. На этом посту им проведена большая организационно-методическая работа по совершенствованию пульмонологической службы в регионе. С 1982 г. является директором ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 города Уфа» — многопрофильной клиники на 500 коек, на базе которой функционируют отделения пульмонологии и аллергологии.

Ш.З.Загидуллин принимает активное участие в работе Российского и Европейского респираторных обществ. В 2010 г. профессор Загидуллин

награжден Памятным знаком Российского респираторного общества «За многолетний вклад в развитие респираторной медицины».

В 2011 г. в Уфе с успехом прошел ежегодный XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания, президентом и одним из организаторов которого являлся профессор Ш.З.Загидуллин.

Профессор Ш.З.Загидуллин создал одну из передовых в нашей стране крупную научную школу в области пульмонологии и других разделов терапии, которая отличается комплексным применением передовых молекулярно-генетических, биохимических, функциональных и клинических методов исследования, математического моделирования и геоинформационных технологий.

Под руководством Шамиля Зарифовича защищены 54 кандидатские и 8 докторских диссертаций, тематика которых охватывает практически все аспекты терапии, пульмонологии и аллергологии.

Профессор Ш.З.Загидуллин — автор более 800 научных работ, 17 монографий и 4 изобретений; является членом редакционных советов медицинских журналов «Казанский медицинский журнал», «Медицинский вестник Башкортостана», «Российские медицинские вести» (Москва), «Болезни органов дыхания» (Санкт-Петербург).

В качестве регионального лидера Ш.З.Загидуллин принимал участие в российских многоцентровых проектах ФГБОУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА (Москва), международных клинических исследованиях новых лекарственных препаратов в области пульмонологии.

Профессор Ш.З.Загидуллин является научным руководителем крупных санаториев Башкортостана «Красноусольск» и «Янган-Тау» — одних из лучших здравниц России.

Ш.З.Загидуллину присвоены звания «Заслуженный врач Башкирской АССР» (1991), «Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан» (1999), «Отличник здравоохранения Российской Федерации» (2003), «Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации» (2003), «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (2009); в 2011 г. удостоен звания лауреата премии по медицине им. Г.Н.Терегулова Академии наук Республики Башкортостан «за разработку и внедрение инновационных методов диагностики, лечения и восстановительной терапии социально значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов дыхания».

Редколлегия и члены редакционного совета журнала «Пульмонология» сердечно поздравляют Шамиля Зарифовича Загидуллина с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и долгих лет плодотворной работы.

Фостер®

лучшая эффективность
при меньшей стероидной нагрузке^{4,5}

Достигает

всех отделов
бронхиального дерева¹

Лечит

бронхиальную астму и ХОБЛ
более эффективно даже
у сложных категорий
пациентов^{2,3}

Превосходит

другие фиксированные
комбинации ИКГС и ДДБА^{2,4}

В ОНЛС
с 2018 года



Состав:

Беклометазона дипропионат — 100 мкг,
формотерола фумарат — 6 мкг



ФОСТЕР

Достигает. Лечит. Превосходит



PARI SINUS

УНИВЕРСАЛЬНАЯ ИНГАЛЯЦИОННАЯ СИСТЕМА

С ФУНКЦИЕЙ ПУЛЬСИРУЮЩЕЙ

ПОДАЧИ АЭРОЗОЛЯ



- Целевое, неинвазивное и безболезненное лечение риносинуситов
- Быстрое уменьшение симптомов воспаления и восстановление носового дыхания
- С дополнительным небулайзером **PARI LC SPRINT®** компрессор **PARI SINUS** может применяться для терапии нижних дыхательных путей, например, при бронхите или бронхиальной астме

Производитель:
PARI GmbH Spezialisten in effektive Inhalation
Moosstrasse 3, Starnberg, Germany
www.pari.com/de
info@pari.de

Уполномоченный представитель в РФ:
ООО „**ПАРИ** синергия в медицине“
117418 Москва, а/я 15
+7 (495) 718 75 91
e-mail: sales@parinebuliser.ru

www.pari.com.ru





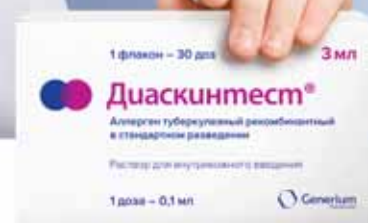
ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



**Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹**

**Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²**

**Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³**



АО «ГЕНЕРИУМ»,
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

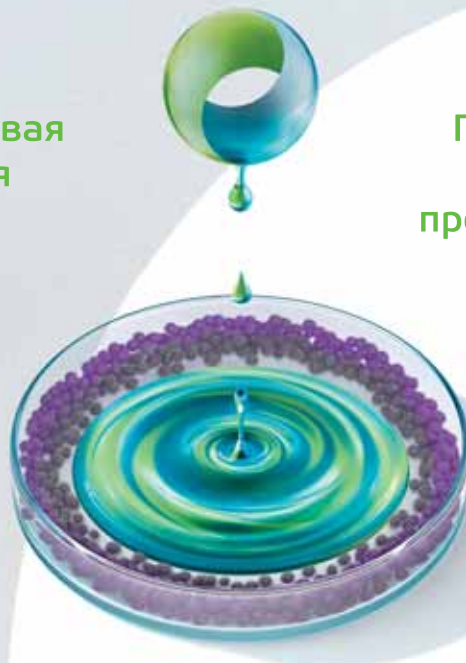
Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.

Для Вашего пациента с тяжелой инфекцией*

Высокая антипневмококковая
и антистафилококковая
активность^{1,2}

Первый β-лактам
с активностью
против MSSA и MRSA³



ЗИНФОРО[®] – баланс скорости эффекта^{4,5} и безопасности⁶

*С внебольничной пневмонией или осложненной инфекцией кожи и мягких тканей.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро[®] 7

МНН: цефтаролина фосамил

Фармакологические свойства: после внутривенного введения быстро превращается в активный цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В исследованиях *in vitro* показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием синтеза клеточной стенки за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) и пенициллин-нечувствительного *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) в связи с его высоким уровнем проникновения в ткани.

Показания к применению: Препарат Зинфоро[®] показан для лечения у взрослых, подростков и детей (не младше 2 мес) следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к цефтаролину фосамилю или L-аргину.
- Повышенная чувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).
- Детский возраст до 2 мес.

С осторожностью: судорожный синдром в анамнезе.

Способ применения и дозы:

Вводится внутривенно в виде инфузии в течение 5–60 мин или 120 минут. Продолжительность терапии должна устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции, ответа пациента на терапию.

Режим дозирования у взрослых пациентов и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела ≥33 кг:

	Доза	Частота введения инфузии	Продолжительность терапии
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	600 мг	Каждые 12 часов	5–14 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>S. aureus</i> с МПК ≤4 мг/л	600 мг	Каждые 8 часов	5–14 дней
Внебольничная пневмония	600 мг	Каждые 12 часов	5–7 дней

¹ Только для лечения взрослых пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, точно или предположительно вызванными *S. aureus* с МПК цефтаролина от 2 мг/л до 4 мг/л.

Режим дозирования у детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела <33 кг:

	Доза	Частота введения инфузии	Продолжительность инфузии
От 12 до 18 лет, масса тела <33 кг	12 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут
От 2 до 12 лет	12 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут
От 2 месяцев до 2 лет	8 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут

¹ Разовая доза, вводимая каждые 8 часов, не должна превышать 400 мг

Применение у особых групп пациентов:

Коррекция дозы не требуется у пациентов с печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов (≥65 лет) с КК-50 мл/мин.

Почечная недостаточность:

При клиренсе креатинина ≤50 мл/мин требуется коррекция дозы согласно рекомендациям, указанным в полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро.

Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, головная боль, головокружение, сыпь, зуд, флебит, брадикардия, повышение активности трансаминаз, гипергликемия, гипокалиемия, лихорадка, реакция в месте инфузии.

Передозировка: Данные о передозировке ограничены. Вероятность передозировки выше у пациентов с нарушением функции почек. Лечение: симптоматическое. Цефтаролин частично выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: в исследованиях *in vitro* цефтаролин не ингибировал и не индуцировал основные изоферменты цитохрома P450, в связи с чем вероятность взаимодействия цефтаролина с препаратами, которые метаболизируются под действием изоферментов системы цитохрома P450, низка. Тесты *in vitro* не выявили антагонизма при совместном применении цефтаролина и других часто используемых антибактериальных препаратов.

Особые указания: У пациентов с гиперчувствительностью к цефалоспорином, пенициллинам или другим бета-лактамам антибиотикам в анамнезе, может также развиваться аллергическая реакция на цефтаролина фосамил. Следует принимать во внимание возможность развития колита при возникновении диареи на фоне применения цефтаролина фосамила.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска: по рецепту.

Форма выпуска: порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 600 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛП-001912 от 20.11.2012

Ссылки: 1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. <http://www.eucast.org>. 2. Козлов Р.С. и соавт. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в РФ. КМАХ. 2015, Том 17, № 3, 217–226. 3. Козлов Р.С. и соавт. Цефтаролин-sui generis. КМАХ, 2013, Том 15, № 2, 124–130. 4. Friedland HD, et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil vs vancomycin plus aztreonam in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2231–2236. 5. Eckburg PB, et al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. Infect Dis Clin Pract. 2012;20:254–260. 6. Maggiore C, et al. Ceftaroline fosamil for treating skin and skin structure infections or community-acquired pneumonia in patients with renal insufficiency. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8:141–153. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зинфоро[®] ЛП-001912.



B.Well

С заботой о каждом

МЕДИЦИНСКИЕ КОМПРЕССОРНЫЕ НЕБУЛАЙЗЕРЫ

РАЗРАБОТАНЫ
В ШВЕЙЦАРИИ

КЛИНИЧЕСКИ

АПРОБИРОВАНЫ

 **PRO**

PRO-110

**Доступный
и надежный**

Расширенная
комплектация

 **MED**

MED-121

**Регулятор силы
лекарственного потока**

Пониженный уровень шума

 **PRO**

PRO-115

**Специально
для детей**

Младенческая и детская
маски в комплекте



**Иновационный
распылитель**



EN 13544-1

Медицинская эффективность
в соответствии с Европейским
стандартом EN 13544-1 для небулайзеров.
Респирабельная фракция более 70%
MMAD $\approx$ 3.16 микрон



Проведены клинические
испытания на кафедре
госпитальной терапии
ГБОУ ВПО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова
Минздрава России

**B.WELL
SWISS
CONTROLLED**

Бесплатная горячая линия
для Москвы **(495) 645 87 01**
для регионов **8 800 200 33 22**
Официальный импортер, уполномоченный производителем
организация, принимающая претензии: АО «Альфа-Медика»
www.bwell-swiss.ru